

S. Alonso<sup>1</sup>  
A. Arribi<sup>2</sup>  
J. Vergas<sup>3</sup>  
M. C. Martín<sup>1</sup>  
B. Arce<sup>4</sup>  
A. Terleira<sup>1</sup>  
A. Portolés<sup>1</sup>

# Estudio piloto de utilización de antifúngicos sistémicos en el Hospital Clínico San Carlos. Propuesta de un método de estudio

<sup>1</sup>Servicio de Farmacología Clínica  
Hospital Clínico San Carlos  
Madrid

<sup>2</sup>Servicio de Microbiología Clínica  
Hospital Clínico San Carlos  
Madrid

<sup>3</sup>Servicio de Medicina Interna  
Hospital Clínico San Carlos  
Madrid

<sup>4</sup>Servicio de Farmacia  
Hospital Clínico San Carlos  
Madrid

**Introducción.** El estudio propone definir una metodología de evaluación del uso habitual de antifúngicos sistémicos y ponerla a prueba en un estudio piloto con el fin de facilitar el diseño de estudios de mayor tamaño.

**Método.** Se diseñó en un Estudio de Utilización de Medicamentos, piloto, observacional, de prescripción-indicación. Se propuso una definición de tipo de tratamiento antifúngico (microbiológico, empírico y uso profiláctico) utilizando los criterios de la EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer), la clínica del paciente y la evidencia microbiológica, conforme a las pautas de diagnóstico en la práctica clínica habitual. La adecuación de los tratamientos se valoró según tres patrones de comparación: ficha técnica, recomendaciones hospitalarias y comité de expertos.

**Resultados.** Se recogieron 60 prescripciones de antifúngicos. 39 casos fueron de fluconazol, 6 de itraconazol, 5 de anfotericina liposomal, 5 de caspofungina y 5 de voriconazol. El inicio del tratamiento se realizó en 28 casos como tratamiento microbiológico (46,7%), en 22 casos como empírico (36,7%) y en 7 casos como uso profiláctico (11,7%). La indicación de tratamiento antifúngico se consideró adecuada en más de un 90% de los casos para los tres patrones de comparación, mientras que adecuación de la selección osciló entre un 75 y un 83%.

**Conclusiones.** El método propuesto para la definición del tipo de tratamiento antifúngico según criterios aplicables en la práctica clínica se considera satisfactorio y se propone para su empleo en un estudio de mayor tamaño. Para todos los antifúngicos y patrones de comparación, la evaluación resultó con un alto grado de adecuación, sin embargo no resulta fácil sistematizar las condiciones de utilización de los antifúngicos, debido a la heterogeneidad de los pacientes e indicaciones.

**Palabras clave:**  
Antifúngicos. Estudio de utilización de medicamentos. Método de estudio. Prescripción. Adecuación. Indicación. Selección.

*Rev Esp Quimioter 2009;22(3):127-134*

Correspondencia:  
Antonio Portolés Pérez  
Servicio de Farmacología Clínica  
Hospital Clínico San Carlos  
C/ Martín Lagos, s/n. 28049 Madrid  
Correo electrónico: aportoles.hcsc@salud.madrid.org

## Pilot Drug Utilization Study of systemic antifungal agents in the Hospital Clínico San Carlos. Proposal of a study method

**Introduction.** The study aims to define a method for the evaluation of the usage of systemic antifungal agents, and test it, in order to be able to develop larger studies.

**Method.** Drug Use Study, pilot, observational, prescription-indication. We proposed a definition of antifungal type of treatment using as host factors the EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer) criteria, the patient's clinical data as well as any evidence of fungal infection. Adequate use was evaluated by three standards of comparison: summary of product characteristics, hospital recommendations and an experts' committee.

**Results.** 60 antifungal prescriptions were recovered: fluconazole: 39; itraconazole: 6; liposomal amphotericin B: 5; caspofungin: 5; voriconazole: 5. Treatment was started as follows (N;%): microbiological (28;46.7), empirical (22;36.7) and prophylactic use (7;11.7). The indication for antifungal treatment was considered adequate in more than 90% of the cases for the three standards of comparison, whereas selection in 75-83% of the cases.

**Conclusions.** The method is considered satisfactory for the evaluation of antifungal treatments and is proposed for being used in larger studies. For all the antifungal agents evaluated, a high degree of appropriateness of use was found, though some conditions are considered improvable.

**Key words:**  
Antifungal agents. Drug utilization study. Study method. Prescription. Appropriateness. Indication. Selection of drugs.

## INTRODUCCIÓN

En las últimas dos décadas se ha producido un aumento significativo tanto en la frecuencia como en la severidad de la infección fúngica invasiva<sup>1-4</sup>. El desarrollo de los tratamientos de quimioterapia intensiva y la utilización de los tras-

plantes de médula ósea en los pacientes oncohematológicos, el aumento de los trasplantes de órgano sólido y la progresiva implantación de medidas invasivas cada vez más complejas en las unidades de cuidados intensivos, son actualmente factores de riesgo determinantes para el incremento de la infección fúngica invasiva<sup>5-7</sup>. Todas estas situaciones han dado lugar a pacientes más susceptibles de infecciones fúngicas sistémicas, prevaleciendo por su frecuencia y severidad aquellas causadas por especies de *Candida* y *Aspergillus*<sup>8</sup> y apareciendo otros hongos como *Fusarium* spp., *Scedosporium* spp., 1-zigomicetos y algunas especies de *Trichosporon* como patógenos emergentes<sup>9</sup>. Durante las últimas décadas, la anfotericina B ha sido el fármaco de elección tanto en el tratamiento empírico como en el tratamiento dirigido de la infección fúngica invasiva<sup>2</sup>. Sin embargo, tanto la toxicidad renal<sup>10</sup> como la aparición de reacciones infusionales han sido factores que han contribuido a que el uso de la anfotericina B convencional se haya reducido de forma considerable, favoreciendo la progresiva implantación y utilización de nuevas formulaciones lipídicas<sup>11,12</sup>. Estas presentan un mejor perfil de seguridad, sin embargo los estudios realizados hasta el momento no han conseguido demostrar una mayor eficacia frente a la anfotericina B convencional<sup>13-15</sup>. Estos y otros factores han contribuido al desarrollo de nuevos fármacos antifúngicos. La importancia de estos nuevos antifúngicos radica en su mejor perfil de seguridad y su excelente actividad *in vitro* frente a una gran variedad de hongos, lo que los convierte en una alternativa terapéutica eficaz *in vivo* a la luz de los resultados de los ensayos clínicos publicados<sup>16-19</sup>. La mayor disponibilidad de fármacos antifúngicos sistémicos, más seguros y eficaces, es un paso imprescindible para mejorar el pronóstico de la infección fúngica invasiva, y su adecuada utilización es una necesidad para la preservación de la efectividad de estos fármacos así como para mantener la eficiencia de los tratamientos. Sin embargo, pese a la eficacia demostrada por estos fármacos en los ensayos clínicos actualmente publicados dista mucho de poder ser evaluada adecuadamente en la práctica clínica habitual por la dificultad en el diseño de estudios de utilización de antifúngicos. A la hora de diseñar estos estudios, nos encontramos con la ausencia de marcadores validados de indicación y respuesta definidos según las herramientas de que se dispone en la práctica clínica habitual así como con la dificultad en poder caracterizar las situaciones clínicas que justifican el inicio con antifúngicos sistémicos en el entorno de un tratamiento profiláctico, empírico o microbiológico. Por ello y ante la necesidad de conocer cómo se está realizando la prescripción de dichos fármacos en el entorno hospitalario y su adecuación, se hace necesario definir una metodología de estudio que se apoye solamente de las técnicas de diagnóstico de la infección fúngica utilizadas en la práctica habitual, y ponerla a prueba.

## OBJETIVOS

El objetivo primario del estudio consistió en definir una metodología de evaluación de la utilización de los antifúngicos sistémicos en el uso habitual y ponerla a prueba en un es-

tudio piloto con el fin de facilitar el diseño de estudios de utilización de mayor tamaño. Como objetivos secundarios se propuso evaluar la adecuada utilización de los antifúngicos sistémicos a estudio según la indicación, selección, dosis y duración de los tratamientos.

## PACIENTES Y MÉTODOS

### Diseño

Se diseñó un estudio piloto de utilización de prescripción-indicación de antifúngicos sistémicos. Se recogieron todas las prescripciones de los antifúngicos sistémicos a estudio que se detectaron en el Hospital Clínico San Carlos (Madrid) durante el mes de marzo de 2005, a través de las peticiones de dispensación. Tras la identificación de las prescripciones por el Servicio de Farmacia, el Servicio de Farmacología Clínica se encargó de la recogida y posterior análisis de los datos. Asimismo se formó un grupo de expertos con el fin de valorar la adecuación de la indicación, selección, dosis y duración de los tratamientos prescritos que estuvo compuesto por un microbiólogo, un internista, un intensivista, un oncólogo, un hematólogo y dos farmacólogos clínicos, pertenecientes todos ellos al Hospital Clínico San Carlos de Madrid. El estudio contó con la aprobación del Comité de Ética del Hospital Clínico San Carlos. Las prescripciones de los siguientes antifúngicos sistémicos se seleccionaron como motivo de estudio: fluconazol, itraconazol, anfotericinas lipídicas, voriconazol y caspofungina.

### Población

Se incluyeron todas las prescripciones de dichos antifúngicos que se detectaron por el Servicio de Farmacia y se recogió la información de las variables del estudio de entre la disponible en la historia clínica de los pacientes. Como unidad de estudio, cada prescripción se consideró un caso nuevo, por lo que aunque un mismo paciente recibiera más de un antifúngico, cada prescripción (caso) fue evaluada de forma independiente.

### Variables del estudio

Además de información acerca de factores demográficos y de homogeneidad, se obtuvo información sobre factores condicionantes de la prescripción (factores predisponentes de infección fúngica, evidencia de foco y hallazgos microbiológicos) que fueron la base para la definición del tipo de tratamiento antifúngico prescrito. Se consideró que un paciente presentaba factores predisponentes de infección fúngica cuando, previo al inicio del tratamiento, se hallaba presente, al menos, uno de los siguientes síntomas y/o signos (basados en la clasificación de la EORTC<sup>20</sup> y adaptados a la clínica): neutropenia < 500 neutrófilos; fiebre > 4 días sin respuesta a antibióticos durante 4 días; T<sup>a</sup> > 38 °C o < 36 °C más alguno de

los siguientes factores: neutropenia, uso de inmunosupresores en algún momento durante los 30 días previos, infección fúngica invasiva previa o SIDA sintomático; reacción injerto frente a huésped; uso de corticoides durante más de 3 semanas en los últimos 60 días. Se definió la evidencia de foco como la aparición de síntomas y signos y/o la obtención de imágenes radiológicas sugerentes de infección fúngica. Además se recogieron datos tanto de la solicitud de cultivos, como de la aparición de hallazgos microbiológicos de hongos, previos al inicio del tratamiento. Por tanto, según la aparición de factores condicionantes de la prescripción se definieron las siguientes categorías. Uso profiláctico: casos en los cuales el paciente presentaba tan sólo factores predisponentes de infección fúngica según los criterios de la EORTC<sup>20</sup>; tratamiento empírico: casos en los cuales el paciente presentaba factores predisponentes y evidencia de foco sugerentes de infección fúngica; tratamiento microbiológico: casos en los cuales el paciente presentaba algún hallazgo microbiológico de hongos acompañándose o no de factores predisponentes y/o evidencia de foco sugerentes de infección fúngica.

Los datos referentes al tratamiento (antifúngico prescrito, dosis y duración) fueron asimismo registrados. El motivo de fin de tratamiento se clasificó según las siguientes categorías: mejoría: resolución o disminución significativa de los signos y síntomas de la infección fúngica inicial según la información disponible en la historia clínica de cada caso. No se consideró mejoría si se produjo sustitución de un antifúngico por otro; sin respuesta: persistencia o empeoramiento de los síntomas y signos de la infección fúngica inicial o aparición de nuevos signos o síntomas de infección fúngica relacionados o no con la inicial, o cambio de tratamiento antifúngico independientemente de la evolución clínica del paciente; *exitus*: fallecimiento del paciente; indeterminado: aquellas situaciones que no pudieron ser explicadas por las tres anteriores.

Dentro de la evaluación de la adecuación, se definieron tres patrones (estándares) de comparación de los casos recogidos. Estándar 1: adecuación de las diferentes variables (indicación, selección dosis y duración de los tratamientos) según lo recogido en la ficha técnica para cada antifúngico; Estándar 2: adecuación según las indicaciones/recomendaciones establecidas por las directrices del hospital; Estándar 3: adecuación según el grupo de expertos. Para cada estándar, se valoraron las adecuaciones a los siguientes aspectos relacionados con la terapia antifúngica, basándonos en los condicionantes de la prescripción: indicación: adecuación del inicio de un tratamiento antifúngico; selección: adecuación de la elección entre las alternativas disponibles; dosis: adecuación de la pauta de dosificación; duración: adecuación del tiempo de tratamiento.

## Análisis estadístico

El carácter piloto del estudio, así como su diseño, han condicionado el que se haya realizado un análisis descriptivo,

por grupos de fármacos y en total, de las variables anteriormente descritas. De entre ellas, las variables cualitativas se han descrito mediante medidas de frecuencia relativa y absoluta y las variables cuantitativas mediante medidas de centralización (media y mediana) y de dispersión (desviación típica). Se han cruzado de forma descriptiva pares de variables con el fin de indagar posibles asociaciones que permitan mejorar la definición del método para posteriores estudios. Fundamentalmente, hemos cruzado la mayor parte de las variables seleccionadas con el antifúngico prescrito, tratando de detectar diferencias en el patrón de utilización de los diferentes antifúngicos.

## RESULTADOS

Fue posible recoger la información propuesta a partir de las historias clínicas de los pacientes. El grupo de expertos estuvo de acuerdo en la suficiencia de la información recabada para la evaluación de los casos.

### Variables demográficas y de homogeneidad

Durante el período de recogida de datos, se obtuvieron 60 casos. Un 45% (27/60) de los casos fueron mujeres frente a un 55% (33/60) de varones, siendo la media de edad de los pacientes de 60,6 años (DE = 16,5). Un 51% (31/60) presentaban como enfermedad de base una patología hematológica u oncológica y en un 8,3% (5/60), infección por VIH. En relación al tipo de tratamiento recibido en los 30 días previos, se detectaron 19 casos (31,7%) que habían recibido algún antifúngico en los 30 días previos. De éstos, 3 habían sido tratados previamente con 2 antifúngicos y el resto (16 casos) con uno. Los antifúngicos más frecuentemente prescritos durante este período fueron fluconazol (10 casos) y anfotericina (4 casos), y los menos frecuentes, voriconazol (2 casos) y caspofungina (1 caso).

### Condicionantes de la prescripción

Se describen en la tabla 1 los criterios que condicionaban la prescripción de los antifúngicos a estudio. De entre los casos que presentaban factores predisponentes de infección fúngica (63,3%; 38/60), la aparición de neutropenia al inicio del tratamiento, fue el que se observó con mayor frecuencia (26,7%; 16/60). Globalmente objetivamos que en un 76,7% de los casos se realizó algún tipo de solicitud de cultivos previo al inicio del tratamiento. De estos, un 60,8% fueron hallazgos positivos para hongos. Entre las diversas áreas hospitalarias encontramos que en el 100% de los casos de la UCI y en el 83% de los del área de enfermedades infecciosas se habían cursado muestras para cultivo de hongos previos al inicio del tratamiento, frente al 58,8% y 50% de los casos de hematología y oncología respectivamente siendo la diferencia observada estadísticamente significativa ( $p = 0,015$ ). Atendiendo al foco de la

Tabla 1	Condicionantes de la prescripción		
	Sí (n/N, %)	No (n/N, %)	Total (N, %)
Factores predisponentes (EORTC)	38/60 (63,3 %)	22/60 (36,7 %)	60 (100 %)
Solicitud de cultivos para hongos	46/60 (76,7 %)	14/60 (23,3 %)	60 (100 %)
Hallazgos microbiológicos	28/60 (46,7 %)	32/60 (53,3 %)	60 (100 %)
Evidencia de foco anatómico	49/60 (81,7 %)	11/60 (18,3 %)	60 (100 %)

infección fúngica, un 81,7% de los casos presentaban, al menos, una localización anatómica sugerente de infección fúngica, pudiendo presentarse de forma simultánea en más de una localización. En un 53,3% (32/60) de los casos, no se había realizado solicitud de transaminasas, al inicio del tratamiento, para valorar la selección del antifúngico, sin embargo, en todos los casos de anfotericina liposomal, voriconazol y caspofungina que disponían de determinación de transaminasas previo al inicio del tratamiento, éstas estaban elevadas.

## Tratamiento antifúngico

De los 60 casos recogidos, 39 correspondieron a fluconazol, 6 a itraconazol, 5 a anfotericina liposomal, 5 a caspofungina y 5 a voriconazol. La distribución según la prescripción realizada por los diferentes servicios hospitalarios para cada antifúngico se muestra en la tabla 2.

Atendiendo al tipo de antifúngico prescrito, encontramos que en un 66,7% (4/6) de los casos en los que se pautó tratamiento con itraconazol y en un 59% (23/39) de los pacientes en tratamiento con fluconazol, no se habían obtenido cultivos positivos para hongos previos al inicio del tratamiento. Un 100% de los casos en los que se pautó voriconazol y un 60% de los casos de caspofungina presentaban evidencia de alguna localización anatómica sugerente de infección fúngica. En un 40% (2/5) de los casos en los que se realizó la prescripción de caspofungina, el motivo de fin de tratamiento fue por mejoría, frente al resto de antifúngicos en las que fueron mayores del 70%. En otro 40% (2/5) de los casos en los que se realizó la prescripción de caspofungina, el motivo de fin de tratamiento fue el *exitus*. Se realizó una clasificación según el tipo de tratamiento, para cada uno de los antifúngicos a estudio, cuyos porcentajes se muestran en la tabla 3.

## Adecuación

Globalmente la *indicación* de tratamiento antifúngico, entendida como la situación clínica del paciente que justifi-

Tabla 2	Distribución de las prescripciones por áreas de hospitalización						TOTAL N (%)
	Áreas hospitalarias N (%)						
Antifúngico N (%)	Enfermedades infecciosas	Digestivo	Hematología	Oncología	UCI	Resto áreas	
Anfotericina liposomal	0 (0 %)	0 (0 %)	1 (5,9 %)	0 (0 %)	4 (28,6 %)	0 (0 %)	5 (8,3 %)
Caspofungina	0 (0 %)	0 (0 %)	1 (5,9 %)	0 (0 %)	1 (7,1 %)	3 (33,3 %)	5 (8,3 %)
Fluconazol	6 (100 %)	4 (100 %)	10 (58,8 %)	9 (90 %)	5 (35,7 %)	5 (55,6 %)	39 (65 %)
Itraconazol	0 (0 %)	0 (0 %)	3 (17,6 %)	1 (10 %)	1 (7,1 %)	1 (11,1 %)	6 (10 %)
Voriconazol	0 (0 %)	0 (0 %)	2 (11,8 %)	0 (0 %)	3 (21,4 %)	0 (0 %)	5 (8,3 %)
<b>TOTAL N (%)</b>	<b>6 (100 %)</b>	<b>4 (100 %)</b>	<b>17 (100 %)</b>	<b>10 (100 %)</b>	<b>14 (100 %)</b>	<b>9 (100 %)</b>	<b>60 (100 %)</b>

**Tabla 3** Distribución del tipo de tratamiento según el antifúngico prescrito

Antifúngico N (%)	Tipo de tratamiento N (%)				TOTAL N (%)
	Tratamiento microbiológico	Tratamiento empírico	Profilaxis	Sin criterios	
Anfotericina liposomal	4 (80%)	1 (20%)	-	-	5 (100%)
Caspofungina	3 (60%)	-	1 (20%)	1 (20%)	5 (100%)
Fluconazol	16 (41%)	17 (43,6%)	4 (10,3%)	2 (5,1%)	39 (100%)
Itraconazol	2 (33,3%)	2 (33,3%)	2 (33,3%)	-	6 (100%)
Voriconazol	3 (60%)	2 (40%)	-	-	5 (100%)

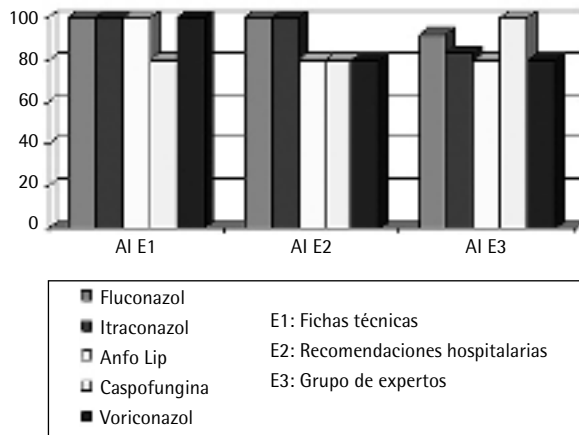
caría el inicio de una terapia antifúngica, es adecuada para los 3 Estándares en un 98,3, 95 y 90% de los casos cuando se evaluaron los Estándares 1, 2 y 3, respectivamente. Para la *selección* del antifúngico, la elección del antifúngico para la condición que presentaba cada paciente se consideró adecuada en el 83,3, 75 y 80% de los casos según los Estándares 1, 2 y 3, respectivamente. La *dosís* prescrita de los diferentes antifúngicos se consideró adecuada en un importante porcentaje (88,3, 81,1 y 83,3% para los Estándares 1, 2 y 3, respectivamente) y los casos considerados como no adecuados lo fueron a expensas de infratratamiento fundamentalmente. Los porcentajes de adecuación de la *duración* de los tratamientos fueron los menos favorables ya que oscilaron entre el 70 y 78% para los 3 Estándares. En las figuras 1 a 4 se muestra la adecuación de la indicación, selección, dosis y duración de los tratamientos según los diferentes antifúngicos del estudio (en valores absolutos y porcentajes) para los 3 Estándares de comparación.

En la evaluación de la adecuación según el Estándar 1, el único caso en el que la *indicación* de iniciar tratamiento antifúngico no se consideró adecuada, la prescripción fue de caspofungina ( $p = 0,025$ ). Se aprecia como llamativo que en el 100% de los casos tratados con anfotericina y fluconazol, la *selección* de dichos antifúngicos se consideró adecuada. Para el resto de los antifúngicos, la adecuación de la selección fue menor del 50%. Según este mismo patrón de comparación, en el 60 y 20% de los casos en los que se realizó la prescripción de voriconazol y caspofungina respectivamente, no se consideraron adecuadas *las dosis* administradas con diferencia respecto al resto de los antifúngicos del estudio ( $p = 0,008$ ). En la evaluación de las adecuaciones para el Estándar 2 encontramos que en el 100% de los casos en los que se realizó la prescripción de itraconazol y fluconazol, la *indicación* del tratamiento se consideró adecuada. Se encontró un altísimo grado de no adecuación en la *selección* del antifúngico para la anfotericina (100% de los casos) con respecto a la del resto de los antifúngicos ( $p = 0,000$ ) ya que las reco-

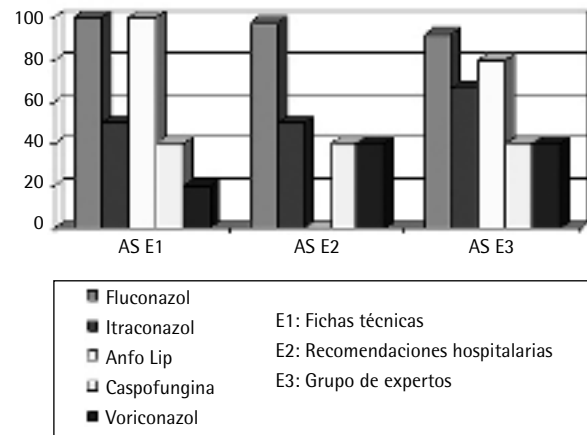
mendaciones de uso en este hospital no estaban adaptadas a las indicaciones de la ficha técnica ni a las recomendaciones de los protocolos aceptados por la comunidad científica para el uso de la anfotericina liposómica. En relación a la *dosís* administrada, en un 60% de los casos de voriconazol no se consideró adecuada la dosis administrada, en contraposición al 100% de adecuación encontrada para los casos en los que se administró anfotericina e itraconazol. La *duración* del tratamiento con anfotericina no se consideró adecuada en un 40% de los casos. Para el Estándar 3 de comparación, contrasta que de entre los casos en los que se realizó prescripción de caspofungina, pese a encontrarse adecuada la *indicación* en todos los casos, en tan sólo el 40% de los mismos se consideró adecuada su selección como antifúngico para dichos pacientes. Cifras similares de adecuación de la *selección* se encuentran para el voriconazol. Para éste se objetiva que en un 60% de los casos, se consideró adecuada la *dosís* frente al 100% de adecuación observada para los pacientes en tratamiento con anfotericina e itraconazol. En la *duración* del tratamiento antifúngico, encontramos que en el 60% de los casos de anfotericina, la duración de tratamiento se consideró insuficiente y, por lo tanto, no adecuada para este patrón de comparación.

## DISCUSIÓN

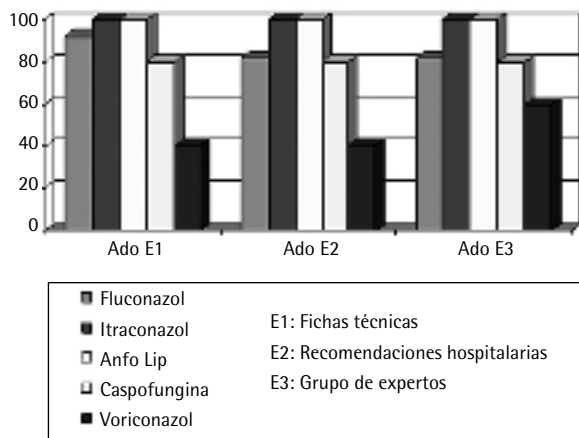
Los estudios de utilización de medicamentos suponen una valiosa herramienta para conocer la forma en la que se realiza la prescripción de determinados fármacos. Sin embargo, en el caso de los antifúngicos sistémicos, existen aspectos tales como la definición clínica de la infección fúngica así como la valoración de la respuesta al tratamiento que dificultan la evaluación de su uso. Ello es debido a la falta de criterios establecidos que definan patrones de respuesta clínica, aplicados a las condiciones habituales de uso, esto es, a la práctica clínica habitual, en contraposición con los criterios perfectamente definidos en los ensayos clínicos controlados



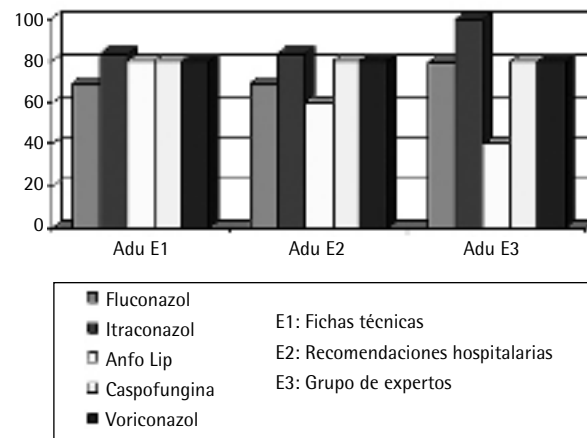
**Figura 1** | Adecuación de la indicación (AI) según los 3 Estándares.



**Figura 2** | Adecuación de la selección (AS) según los 3 Estándares.



**Figura 3** | Adecuación de la dosis (Ado) según los 3 Estándares.



**Figura 4** | Adecuación de la duración (Adu) según los 3 Estándares.

que valoran la eficacia de este grupo de fármacos. En este sentido, el diseño piloto de este estudio, ha tratado de servir de soporte metodológico con el que poder aproximarnos a la valoración de la utilización y estimación de la efectividad en este grupo de fármacos. Ese es el motivo por el que el estudio se ha limitado en el tiempo a las prescripciones habidas durante un mes, las cuales se han seguido hasta su finalización.

Llama la atención que, pese al peso económico que suponen estos fármacos para el hospital, el número de pacientes implicados en estos tratamientos, especialmente los más costosos, es relativamente reducido. Se trata, por tanto de tratamientos con un coste de adquisición muy elevado, pero utilizados con frecuencia baja. El caso de mayor frecuencia de uso es el de fluconazol, por encontrarse más extendido para indicaciones menos graves. Por estos motivos, la evaluación adecuada de utilización de antifúngicos como anfotericina li-

posomal, caspofungina o voriconazol precisaría de un período de estudio más prolongado o de un estudio multicéntrico.

Ya que se han recogido datos sobre diferentes antifúngicos, tanto los pacientes incluidos como las condiciones de utilización no pueden ser homogéneos. Es por ello que se han realizado descripciones generales y otras por tipo de fármaco, para tratar de sistematizar las diferencias de uso entre ellos. En este sentido, la clasificación de la EORTC utilizada en este estudio, ha permitido clasificar desde el punto de vista de la prescripción (uso profiláctico, tratamiento empírico o tratamiento microbiológico), bajo un mismo criterio, a pacientes con características basales muy diferentes. Es importante señalar que la presencia de criterios de tratamiento es vital para la evaluación de estos fármacos, pero resulta difícil sistematizar todas las situaciones para conseguir un algoritmo con una buena capacidad de predicción. Pero en este estudio he-

mos objetivado que el perfil de utilización según estos criterios para las diferentes áreas hospitalarias concuerda con lo esperado en la práctica clínica habitual encontrando un uso profiláctico o empírico en el área oncohematológica con la prescripción de fluconazol e itraconazol y un tratamiento empírico o dirigido en el área de cuidados intensivos con la prescripción predominante de anfotericina. La concordancia por tanto de lo observado, sustenta la utilización de esta clasificación en futuros estudios, por su capacidad para predecir patrones de prescripción ajustados a la práctica clínica.

Una de las mayores dificultades de evaluación ha sido la indicación y selección. Este es uno de los caballos de batalla de la evaluación de la eficiencia de los tratamientos en la actualidad, ya que en la mayoría de los casos, debido a la patología de base y la situación clínica, es necesario comenzar los tratamientos precozmente y con escasos datos sobre evidencia microbiológica. En este sentido le hemos concedido importancia al hecho de que se hubieran solicitado cultivos para hongos con anterioridad a la prescripción, más que el que el resultado fuera positivo. Precisamente encontramos una asociación entre la ausencia de petición de cultivo previo a la prescripción y determinados servicios. Mientras que en el área de cuidados intensivos la petición existe en el 100% de los casos, en los servicios de hematología y oncología ronda el 50%. En este dato tal vez subyace el diferente perfil del paciente entre estas áreas, y aporta algún matiz a las circunstancias en que tienen que realizarse los tratamientos en cada uno de los tipos de paciente.

No se han hallado diferencias significativas entre los valores de creatinina al inicio y al fin del tratamiento pese a que aproximadamente un 60% de los casos presentaban factores nefrotóxicos concomitantemente. No obstante, el estudio no estaba diseñado específicamente para esta finalidad, que precisaría de un estudio más prolongado y con mayor número de pacientes. Sí que parece claro, en cambio, que no influyen la elevación previa de creatinina o de transaminasas para la selección de cualquiera de los tratamientos.

Con el fin de asegurar una consistencia en la interpretación de la adecuación hemos seleccionado tres patrones de comparación. Las indicaciones autorizadas recogidas en las fichas técnicas de los fármacos del estudio a menudo contemplan un amplio espectro de pacientes susceptibles de tratamiento antifúngico. Podemos concluir que, en este estudio, apenas resultan selectivas para ninguno de los fármacos. Las recomendaciones hospitalarias suponen una utilización de los antifúngicos limitada a aquellos casos contemplados en las mismas y que pueden no estar actualizadas a las recomendaciones actuales según la evidencia científica actual. La utilización de los antifúngicos según protocolos o guías consensuadas que se siguen por los especialistas de las diferentes áreas hospitalarias, contemplan otros aspectos (fundamentalmente clínicos) a la hora de la elección de un antifúngico u otro, lo que las convierte en herramientas más específicas. De los resultados obtenidos podemos concluir que existen ligeras discrepancias entre unas y otras que nos han permiti-

do aproximarnos al uso real que se hace de los antifúngicos en situaciones concretas. Estas diferencias han supuesto una dificultad importante en la evaluación de adecuación en cada uno de los patrones de comparación, pero se considera una riqueza el contar con diferentes alternativas de tratamiento, y se trata de emplearlas correctamente y poder evaluar su uso.

En conjunto, para todos los antifúngicos y patrones de comparación, la evaluación resultó con un alto grado de adecuación en cuanto a indicación, selección, duración y dosis. Destaca la escasa capacidad para predecir adecuación de indicación y selección según el Estándar 1, ya que las condiciones de utilización de las fichas técnicas resultan poco específicas. Tampoco las directrices del Estándar 2 resultan predictivas, debido probablemente a cambios recientes en las condiciones autorizadas de utilización de algunos antifúngicos (anfotericina) que no han sido traspuestas a dichas recomendaciones. Las directrices del Estándar 3 parecen tener mayor capacidad predictiva (correlación con el fin de tratamiento por mejoría en el caso de anfotericina).

El alto porcentaje de adecuación para los 3 Estándares detectado en este estudio, varía cuando se analiza según los diferentes fármacos del estudio. Para la mayoría de los antifúngicos, el porcentaje de adecuación de la indicación de tratamiento resulta similar para los tres patrones de comparación. Este hallazgo revela que pese a la heterogeneidad de los pacientes, éstos son representativos del grupo que en la práctica clínica habitual se beneficia de tratamiento antifúngico. Es en la evaluación de la adecuación en la selección del antifúngico donde encontramos importantes diferencias entre unos y otros. Para los 3 estándares, los porcentajes de adecuación de la selección en los que se realizó la prescripción de caspofungina y voriconazol fueron  $\leq 40\%$ , lo que indica diferencias de criterios a la hora de seleccionar estos antifúngicos con respecto a los patrones de comparación. Es de reseñar que en el tiempo en el que se realizó la recogida, aún no existía una dilatada experiencia en el uso de estos fármacos por su reciente comercialización. La duración del tratamiento para voriconazol no se considera adecuada en un 40% de los casos en los 3 estándares, lo que sugiere concordancia y, por lo tanto, debería valorarse más exhaustivamente, constituyendo, no obstante un punto de mejora en la información sobre las condiciones de uso. Tampoco se considera adecuada la duración del tratamiento para anfotericina en el 60 y 40% de los casos según los Estándares 2 y 3, respectivamente. Este hecho ocurría a expensas de una reducida duración de los tratamientos finalizando, sin embargo, por mejoría en un 80% de los casos, lo que debería verificarse en estudios con un mayor número de casos.

Se observa una correlación positiva entre la mayor duración del tratamiento con caspofungina y el fin del tratamiento por mejoría que puede estar influido porque en los dos casos en los que la duración fue menor, el motivo de fin de tratamiento fue el *exitus*. La valoración de este aspecto debe realizarse con cautela ya que en este estudio supone una limitación el hecho de que existan importantes diferencias entre los pa-

cientes tanto en el motivo por el que se indican los antifúngicos como en las condiciones de uso en las que se prescriben.

Llama la atención, que al valorar resultados de efectividad, medidos como fin de tratamiento por mejoría, tanto el voriconazol como la anfotericina presentaban resultados similares (80% de los casos finalizan por mejoría en ambos) y siendo tan sólo superados por el tratamiento con itraconazol. La utilización de este último presenta un perfil característico ya que se inicia como uso profiláctico en un alto porcentaje de los pacientes tratados, fundamentalmente hematológicos y en relación con antecedentes de tratamiento quimioterápico del que se esperan neutropenias prolongadas. Por ello, ante la no evidencia de infección fúngica, las tasas de respuesta son coherentemente mayores que con el resto de los antifúngicos estudiados.

Consideramos que el método propuesto cumple con su función de clasificar el tipo de tratamiento antifúngico lo que permite realizar una adecuada evaluación del uso de los antifúngicos sistémicos, basándonos tan sólo en datos que se recogen de las historias clínicas de los pacientes, en el ámbito de la práctica clínica habitual. Los diferentes patrones de comparación han permitido asimismo la valoración del tratamiento antifúngico desde diferentes vertientes, desde la más teórica a la más próxima a la clínica, poniendo de manifiesto las diferencias que existen entre ellas, en el entorno de la prescripción de estos fármacos.

Así, pese a que para todos los antifúngicos y patrones de comparación, la evaluación resultó con un alto grado de adecuación, existen algunos puntos de mejora en la utilización en nuestro centro, fundamentalmente en la selección del antifúngico en los casos de infecciones fúngicas sistémicas más graves, y en algunos casos, en la dosis y duración del tratamiento.

#### AGRADECIMIENTOS

Este estudio ha sido posible gracias al esfuerzo de numerosas personas pertenecientes al Hospital Clínico San Carlos. Entre ellas cabe destacar la labor realizada por la Dra. Mercedes Nieto, el Dr. Pedro Pérez-Segura y el Dr. Rafael Martínez. Asimismo merece una mención especial el trabajo realizado por los Servicios de Farmacia Hospitalaria, fundamentalmente la labor de la Dra. M.<sup>a</sup> Isabel Borrego, y de Microbiología Clínica. De forma especial, agradecemos la colaboración de todo el equipo de trabajo del Servicio de Farmacología Clínica.

Este trabajo no ha sido publicado con anterioridad. Parte de este trabajo ha sido comunicado oralmente en el Congreso Nacional de la Sociedad de Farmacología Clínica, Tenerife, 2006. Este trabajo no ha recibido financiación externa al HCSC.

#### BIBLIOGRAFÍA

- Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med* 2003;348:1546-54.
- Klastersky J. Empirical antifungal therapy. *Int J Antimicrob Agents* 2004;23:105-12.
- Wong-Beringer A, Kriengkauykiat J. Systemic antifungal therapy: new options, new challenges. *Pharmacotherapy* 2003;23(11):1441-62.
- Denning DW. Invasive aspergillosis. *Clin Infect Dis* 1998;26:781-805.
- Denning DW, Ribaud P, Milpied N, Caillot D, Herbrecht R, Thiel E et al. efficacy and safety of voriconazole in the treatment of acute invasive aspergillosis. *Clin Infect Dis* 2002;34:563-71.
- Castagnola E, Machetti M, Bucci B, Viscoli C. Antifungal prophylaxis with azole derivatives. *Clin Microbiol Infect* 2004;10(Supl. 1):86-95.
- Azanza JR, Sádaba B, García E, Muñoz MJ. Oral versus intravenous therapy in the treatment of systemic mycosis. *Clin Microbiol Infect* 2004;10(Supl. 1):96-106.
- Carrillo-Muñoz AJ, Giusiano G, Ezkurra PA, Quindós G. Antifungal agents: mode of action in yeast cells. *Rev Esp Quimioterap* 2006;19:130-9.
- Walsh TJ, Groll A, Hiemenz J, Fleming R, Roilides E, Anaissie E. Infections due to emerging and uncommon medically important fungal pathogens. *Clin Microbiol Infect* 2004;10(Supl. 1):48-66.
- Wingard JR, Kubilis P, Lee L, Yee G, White M, Walshe L et al. Clinical significance of nephrotoxicity in patients treated with amphotericin B for suspected or proven aspergillosis. *Clin Infect Dis* 1999;29:1402-7.
- Klastersky J. Antifungal therapy in patients with fever and neutropenia- more rational and less empirical?. *N Engl J Med* 2004;351:1445-7.
- Herbrecht R, Nivoix Y, Fohrer C, Natarajan-Amé S, Letscher-Bru V. Management of systemic fungal infections: alternatives to itraconazole. *J Antimicrob Chemother* 2005;56(Supl. 1):39-48.
- Walsh TJ, Finberg RW, Arndt C, Hiemenz J, Schwartz C, Bodensteiner D et al. Liposomal amphotericin B for empirical therapy in patients with persistent fever and neutropenia. *N Engl J Med* 1999;340:764-71.
- Wingard JR, White MH, Anaissie E, Raffalli J, Goodman J, Arrieta A et al. 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. *Clin Infect Dis* 2000;31:1155-63.
- Cagnoni PJ. Liposomal amphotericin B versus conventional amphotericin B in the empirical treatment of persistent febrile neutropenic patients. *J Antimicrob Chemother* 2002;49(Supl. 1):81-6.
- Walsh TJ, Pappas P, Winston DJ, Lazarus HM, Petersen F, Raffalli J et al. Voriconazole compared with liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with neutropenia and persistent fever. *N Engl J Med* 2002;346:225-34.
- Herbrecht R, Denning DW, Patterson TF, Bennett JE, Greene RE, Oestmann JW et al. Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. *N Engl J Med* 2002;347:408-15.
- Mora-Duarte J, Betts R, Rotstein C, Colombo AL, Thompson-Moya L, Smietana J et al. Comparison of caspofungin and amphotericin B for invasive candidiasis. *N Engl J Med* 2002; 347:2020-9.
- Walsh TJ, Tepler H, Donowitz GR, Maertens JA, Baden LR, Dmoszynska A et al. Caspofungin versus liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with persistent fever and neutropenia. *N Engl J Med* 2004;351:1391-402.
- Ascioglu S, Rex TJ, de Pauw B, Bennett JE, Bille J, Crokaert F et al. Defining opportunistic invasive fungal infections in immunocompromised patients with cancer and hematopoietic stem cell transplants: an international consensus. *Clin Infect Dis* 2002;34(1):7-11.