



UNIVERSIDAD DE CHILE
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y FARMACÉUTICAS
DEPARTAMENTO DE CIENCIAS Y TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA

Efecto de un programa de uso racional en la calidad de prescripción de antifúngicos

**Residencia para optar al Título de Especialista en Farmacia Clínica y
Atención Farmacéutica por:**

Matilde Lagos Peña

Director

Profesor QF. Fernanda Ávila O.

Firma

Co-Directores

Doctor Mario Luppi

Doctor Roberto Olivares C.

Santiago de Chile

2019

AGRADECIMIENTOS

A Diosito, gracias a ti, por darme salud, fortaleza y fe, para poder cumplir con este sueño y desafío.

A Jojo, mi esposo, mi amor, mi compañero, partimos esta travesía siendo sólo pololos y la finalizamos como matrimonio, me ayudaste, me apoyaste, me escuchaste y sobre todo fuiste un amigo fiel que nunca me abandonó a pesar de ser muy muy largo esta camino, fuiste un pilar fundamental para poder terminar esta etapa y te agradezco por amarme incluso cuando yo misma no me soportaba.

A mi profesora de tesis Fernanda, gracias por tu ayuda, gracias por ser una buena amiga, por nutrirme con tus conocimientos y por orientarme para encontrar las herramientas que me permitieron terminar este proyecto. Con tu ayuda, hoy formo parte de este equipo de trabajo que me hace muy muy feliz.

A mi amiga, Pauly, gracias por escucharme cada vez que estuve frustrada y enojada con el mundo, gracias por levantarme el ánimo cada vez que lo necesité y por cubrirme cuando fue necesario.

Gracias a mi jefa y amiga Nancy, sin tu apoyo y consejos jamás lo hubiera logrado. Eres un tesoro, llevo en mi corazón cada consejo de aliento que me diste.

A mi familia, por apoyarme y entenderme cada vez que no pude viajar a verlos, por cada cumpleaños o fecha importante que me perdí y por creer que lo podría lograr.

A mi amiga matrona, mami Cristy, por levantarme el ánimo cada vez que acudí a ti, gracias por acogerme en tu rinconcito cada vez que necesite un lugar tranquilo para estudiar, gracias por tus cafés que me permitieron mantenerme despierta, te adoro.

A mis compañeritos y amigos Jaime y Claudia, por apoyarme, escucharme y darme fuerzas cada vez que las necesité, los quiero y a mi amiga Tamy, por escucharme y asesorarme en los casos clínicos cada vez que acudí a ti, te quiero.

Agradezco a mi profesor Ariel, profesora Elena y profesora Marcela por su ayuda y por tener la mejor voluntad cada vez que los fui a molestar, de corazón gracias.

A mis amigas Laurita y Helen, gracias sus consejos y por decirme aquellas palabras claves que me hicieron sonreír, tomar aire y seguir adelante.

A Abraham por tenderme una mano en el análisis estadístico, gracias porque sin ser parte de mi trabajo, me ayudaste con una voluntad de oro..mil gracias.

A mis profesores infectólogos D. Luppi y Dr. Olivares, gracias por hacerme sentir en casa, por enseñarme, por su cariño y entrega, y por su buena disposición para aclarar mis dudas y por sobre todo por hacerme parte de su equipo, los quiero.

Con amor y confianza, logré terminar esta etapa.

ÍNDICE

RESUMEN.....	6
ABSTRACT	7
INTRODUCCIÓN.....	8
OBJETIVOS.....	13
Objetivo general	13
Objetivos específicos	13
METODOLOGIA.....	14
3.1. Diseño del estudio.....	14
3.2. Selección de pacientes.....	14
3.3. Protocolo	15
Etapa I: Período retrospectivo.....	17
Etapa II: Período prospectivo.....	20
3.4. Outcomes	24
3.5. Análisis estadístico	24
IV. RESULTADOS	25
4.1. Características clínicas y demográficas de la población de estudio.....	25
4.2. Caracterización del tratamiento antifúngico	27
4.3. Caracterización de los cultivos aislados de pacientes con sospecha de IFI.....	29
4.4. Evaluación de la calidad de la prescripción	29
4.5. Evaluación del consumo de antifúngicos expresado en DDD/100 camas/día.....	32
4.6. Evaluación del perfil de resistencia.....	34
4.7. Evaluación del fracaso clínico de los pacientes	34
4.8. Evaluación de los costos en pacientes con sospecha de IFI	35
V. DISCUSIÓN	38
5.1. PROYECCIONES	44
CONCLUSIONES	45
ANEXOS.....	46
ANEXO 1: Definiciones	46
ANEXO 2. Evaluación de la Calidad de la Prescripción.....	50
ANEXO 3. Pacientes incluidos en el estudio	51
ANEXO 4. Caracterización del tratamiento en pacientes con sospecha de IFI por antifúngico según período.	52

ANEXO 5. Modelo de regresión logística bivariado que evalúa el efecto de la intervención del equipo de AS y otras variables sobre las prescripciones inapropiadas.	53
BIBLIOGRAFÍA.....	55

INDICE DE TABLAS Y GRÁFICOS

INDICE DE GRÁFICOS

GRÁFICO 1. CARACTERIZACIÓN DEL TRATAMIENTO ANTIFÚNGICO	28
GRÁFICO 2. CARACTERIZACIÓN DE LOS CULTIVOS AISLADOS	29
GRÁFICO 3. PRESCRIPCIONES INAPROPIADAS DE ANTIFÚNGICOS	30
GRÁFICO 4. SUBCLASIFICACIÓN DE PRESCRIPCIONES INAPROPIADAS	31
GRÁFICO 5. CONSUMO DE ANTIFÚNGICOS EXPRESADO EN DDD/100 CAMAS/DÍA	33
GRÁFICO 6. CONSUMO EXPRESADO EN DDD/100 CAMAS/DÍA POR ANTIFÚNGICO	34
GRÁFICO 7. COSTOS TOTALES DEL TRATAMIENTO ANTIFÚNGICOS	36
GRÁFICO 8. COSTOS TOTALES DEL TRATAMIENTO ANTIFÚNGICOS	37

INDICE DE TABLAS

TABLA 1. CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS Y CLÍNICAS DE LOS PACIENTES CON SOSPECHA DE IFI	25
TABLA 2. DIAGNÓSTICOS DE LA PACIENTE CON SOSPECHA DE IFI	27
TABLA 3. PRESCRIPCIÓN DE ANTIFÚNGICOS EN PACIENTES CON SOSPECHA DE IFI	28
TABLA 4. MODELO MULTIVARIADO QUE EVALÚA EL EFECTO DE LA INTERVENCIÓN DEL EQUIPO DE AS SOBRE LAS PRESCRIPCIONES INAPROPIADAS AJUSTADO POR OTRAS VARIABLES	32

RESUMEN

Introducción: Las infecciones fúngicas invasoras (IFI) han aumentado significativamente alrededor del mundo y son una importante causa de morbilidad y mortalidad. El uso inapropiado de los antifúngicos, ha conducido a un incremento en el consumo, en los costos, y desarrollo de resistencia los antifúngicos, por lo que se recomienda la implementación de un programa de Antifungal Stewardship (AS).

Objetivo: Determinar el efecto de la evaluación del tratamiento antifúngico por un equipo de AS en la proporciones de prescripciones inapropiadas. Comparar la calidad de la prescripción, perfil de resistencia, consumo de antifúngicos, fracaso clínico y costos, entre una cohorte histórica y después de la implementación del programa de AS.

Metodología: Estudio cuasi-experimental que consistió de una primera etapa observacional retrospectiva de 3 meses, seguida una segunda, intervencional prospectiva de 4 meses con la implementación del programa de AS. Se incluyeron a los pacientes con sospecha de IFI bajo tratamiento antifúngico, y se recolectaron las características demográficas, clínicas, microbiológicas y desenlace clínico de los pacientes, junto al consumo y costo del tratamiento antifúngico. Para la evaluación de la calidad de la prescripción se consideró indicación, elección, dosificación, interacciones, ajuste microbiológico y duración del tratamiento antifúngico.

Resultados: Con la implementación del programa de AS, se redujo en un 76% la proporción de prescripciones inapropiadas. El uso inapropiado de antifúngicos disminuyó significativamente (de 41% a 10%, p value=0,0). El consumo de global de antifúngicos se contuvo (de 1,84 a 1,86 DDD/100camas/día, p value=0,63), pero el consumo individual de anfotericina B liposomal y voriconazol se incrementó en el grupo intervenido. Las cepas de *Candida* spp., estudiadas en el grupo intervenido fueron susceptibles a todos los antifúngicos. En la tendencia al fracaso clínico no hubo diferencia significativa entre los grupos (2,7% vs 3,0%, p value=1,0) y no hubo diferencia significativa en los costos totales asociados al tratamiento antifúngico por período (\$73.595.109 a 137.392.098, p value=0,87).

Conclusión: La implementación del programa de AS mejoró significativamente la calidad de la prescripción de los antifúngicos, sin embargo, no tuvo efecto en el fracaso clínico, en el consumo y en los costos asociados a la terapia antifúngica. Es necesario introducir herramientas que permitan acelerar o descartar el diagnóstico de una IFI y con esto, reducir el consumo y costo del tratamiento.

ABSTRACT

Introduction: Invasive fungal infections (IFI) have been significantly increasing around the globe and are an important cause of morbidity and mortality. The inappropriate use of antifungal agents has provoked an increase on their consumption, on costs, and development of antifungal resistance. Therefore, implementation of an Antifungal Stewardship (AS) program is recommended.

Aim: To determine the effect of evaluation of antifungal treatment by an AS team in the proportion of inappropriate prescriptions. Additionally, to compare the prescription quality, resistance profile, antifungal consumption, clinical failure and costs between an historical cohort and after implementation of the AS program.

Methodology: Quasi-experimental study, which consisted in a three months long observational retrospective first stage, followed by a four months-interventional prospective second stage with the implementation of the AS program. Patients with suspected IFI under antifungal treatment were included and their demographic, clinical, microbiological characteristics and clinical outcomes were collected, along to the consumption and costs of the antifungal treatment. For the evaluation of prescription quality, indication, selection, dosing, interactions, microbiological adjustment and duration of the antifungal treatment were considered.

Results: With the implementation of the AS program, proportion of inappropriate prescriptions was reduced by 76%. The inappropriate use of antifungals dropped significantly (from 41% to 10%, p value = 0.0). Global antifungal consumption remained still (from 1.84 to 1.86 DDD/100 beds/day, p value = 0.63), but the individual use of liposomal amphotericin B and voriconazole increased. The isolated *Candida* spp. strains in the intervened group were sensitive to all antifungals studied. There was no significant difference between both groups in tendency to clinical failure (2.7% vs 3.0%, p value = 1.0) nor in costs related to antifungal treatment per period (from \$73,595,109 to 137,392,098, p value = 0.87).

Conclusion: Implementation of the AS program significantly improved quality of antifungal prescription, but it had no effect on clinical failure, consumption and costs related to antifungal therapy. It is necessary to introduce tools that could accelerate or discard the IFI diagnosis, reducing with that the consumption and costs of the treatments.

INTRODUCCIÓN

Los avances en el abordaje de los pacientes críticos y, en el tratamiento de enfermedades malignas, en el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH), en los Trasplantados de Órganos Sólidos (TOS), han generado que estas patologías ya no sean una amenaza de vida para éstos, llevando incluso a un incremento en su esperanza de vida. Sin embargo, esto han llevado a un incremento en la incidencia de las infecciones fúngicas invasoras (IFI)¹.

Las IFI son infecciones oportunistas producidas por hongos presentes en el medio ambiente y en la flora normal de los humanos². Aunque la epidemiología de las infecciones fúngicas ha cambiado en los últimos años, las especies de *Candida spp.*, *Aspergillus spp.*, *Cryptococcus spp.*, Mucorales y *Pneumocystis jiroveci*, siguen siendo los responsables de la mayoría de los casos de enfermedades fúngicas severas³. Las infecciones tales como Fusariosis y Scedosporiosis son menos frecuentes⁴.

Las infecciones producidas por *Candida spp.*, *Aspergillus spp.*, y *Cryptococcus spp.* han aumentado significativamente alrededor del mundo, representan una importante complicación infecciosa en los pacientes hospitalizados y son una importante causa de morbi-mortalidad debido a la complejidad de su condición clínica y al estado de inmunosupresión^{1,2,4,5}.

La mortalidad debido a la Candidemia en países de EE.UU. y Europa es de alrededor del 30%, sin embargo, en países de Latino América (LA) llega hasta un 54%⁶. En Chile, se informa una mortalidad hospitalaria por Candidemia de un 16,6% y por Candidiasis Invasora (CI) de un 31,8%⁷.

La Aspergilosis Invasora (AI) en pacientes no neutropénicos está asociado a un mal pronóstico, con una mortalidad global que excede el 80% y con una mortalidad atribuible de alrededor de un 20%^{4,8}. En Alemania y Francia se reporta una tasa de mortalidad cercana al 42% en pacientes con enfermedad hematológica^{9,10} y en Chile se informa una mortalidad global de un 33%¹¹.

En relación a la Meningitis Criptocócica (MC), la mortalidad en pacientes de bajos ingresos que reciben tratamiento es de un 70% y en pacientes de altos ingresos, entre un 20 y 30%^{12,13}. En Chile, si bien la mortalidad es baja, siendo sólo de un 21%, sin tratamiento antifúngico ésta puede llegar a un 100%^{14,15}.

La CI se define como el aislamiento de alguna especie de *Candida spp.* en un sitio estéril¹⁶ y es la infección fúngica más común en los pacientes críticos hospitalizados en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) debido, a los procedimientos invasivos a las cuales son sometidos y al riesgo de colonización^{1,17}. Dentro de las IFI, la Candidemia es la infección fúngica más común en los seres humanos, ocupando el cuarto lugar en las infecciones del torrente sanguíneo en los EE.UU. y en Europa¹⁸.

En el año 2013, el Centro de Control y Prevención de Enfermedades (CDC) informó que la incidencia anual de Candidemia en los EE.UU llegó hasta 14,4 casos por 100.00 personas⁶.

Por otro lado, *Nucci et al.*, realizaron un estudio en países de Latino América (LA), en el cual, Chile reportaba la incidencia más baja en comparación a Brasil y Argentina, con una tasa de 0,09 casos por 1.000 pacientes/día¹⁹.

Por otro lado, la AI se define como el aislamiento de alguna especie de *Aspergillus spp.* en un sitio estéril, afecta principalmente a los pacientes con enfermedad hematológica²⁰, pero ha ido ganando importancia en los pacientes críticos no neutropénicos^{2-4,8,21}. A nivel mundial, Vietnam es el país que reporta la tasa más alta de AI con 16 casos por 100.000 admisiones, seguido por Brasil (4,5 casos) y EE.UU. (2,4 casos), sin embargo, Chile reporta una baja tasa con 1,7 casos por 100.000 admisiones^{3,4,22}.

La tercera IFI más común después de la CI y la AI es la Criptococosis, que corresponde a una infección producida por la especie *Cryptococcus spp.*, una seria infección oportunista que afecta principalmente a pacientes VIH/SIDA, aquellos bajo terapia inmunosupresora y con TOS y, su presentación clínica más habitual es la Meningitis²³⁻²⁵.

Según un estudio realizado en el 2017, cerca de 223.000 casos de Meningitis Criptocócica (MC) ocurren cada año alrededor del mundo, siendo África el país con la más alta carga de la enfermedad^{12,24}. En EE.UU. se presenta una incidencia global de Criptococosis de 0,3 casos por 100.000 pacientes²¹ y en Chile se reportan 0,2 casos por 100.000 pacientes²².

Por otro lado, un estudio realizado en EE.UU entre 2006 y 2015, mostró que la incidencia de Mucormicosis fue 0,3 casos/100.000 pacientes por año²¹ y en Chile se reporta una incidencia de 0,2 casos/100.000 pacientes²².

Actualmente hay más de 150 especies conocidas de *Candida spp.*, sin embargo, sólo 15 son patógenas para los humanos, entre ellas se encuentran; *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. krusei*, *C. lusitaniae*, *C. dubliniensis*¹.

En los últimos años, se ha visto que en países de EE.UU. y Europa la incidencia de CI por *C. albicans* ha disminuido en pro de un incremento en cepas de *Candida no albicans*¹. A pesar que en países de LA y puntualmente en Chile, *C. albicans* sigue siendo la especie más comúnmente aislada se ha visto un incremento en la distribución hacia cepas no albicans^{1,19,22}.

Por otro lado, aunque existen más de 300 especies de *Aspergillus spp.* las consideradas patógenas para el ser humano son *A. fumigatus*, *A. flavus*, *A. niger*, *A. terreus* y *A. nidulas*, siendo el *A. fumigatus* la especie más comúnmente aislada^{8,20,26}.

Las especies de *Cryptococcus spp.* que son patógenas para el humano son *C. neoformans* y el *C. gatti*²³, siendo el *C. neoformans* el principal causante de infección en los pacientes que viven VIH/SIDA²⁷.

Las especies de Mucorales más comúnmente aisladas, son del género de *Rhizopus*, *Lichtheimia* y *Mucor*. Las infecciones por especies Mucorales se conocen como Mucormicosis y afecta principalmente a pacientes con; diabetes mellitus, enfermedad

hematológica bajo QT, trasplante alógeno de medula ósea, neutropenia profunda y prolonga, trauma mayor y uso prolongado de corticoides ²⁸.

Los factores que favorecen el desarrollo de las IFI son bien conocidos e incluyen; hospitalización prolongada en UCI, cirugía abdominal, uso de dispositivos invasivos, colonización multifocal por *Candida spp.*, neutropenia profunda y prolongada, leucemia aguda, trasplante de células madres hematopoyéticas y de TOS, VIH, uso de inmunosupresores, entre otros ^{1,3,8,15,20,25,29}.

El diagnóstico de la CI se basa en la aparición de signos y/o síntomas de infección en un paciente con factores de riesgo y con cultivo de líquido estéril positivo, sin embargo, la sensibilidad del cultivo es baja llegando sólo hasta el 50%, lo que ha conducido a la utilización de Scores que facilitan el diagnóstico precoz y la decisión de iniciar un tratamiento antifúngico empírico en un pacientes de riesgo, pero sin una CI demostrada ^{16,17,30-33}.

Por su parte, el diagnóstico de la AI también es un desafío debido al riesgo de colonización, contaminación y al bajo rendimiento de los cultivos, sumado a la sintomatología inespecífica de los pacientes. Es por ello que la Organización Europea para la Investigación y Tratamiento de Cáncer (EORTC) y el Grupo de Estudio de Micosis (MSG) establecieron 3 criterios de probabilidad diagnóstica; IFI probada, probable y posible ^{20,29,34,35}.

En relación a la MC el diagnóstico se centra en el cultivo del Líquido Céfalorraquídeo (LCR) positivo para *Cryptococcus spp.*, siendo éste apoyado con otras técnicas como la tinta china y el antígeno capsular para *Cryptococcus spp.* en plasma y/o LCR y hemocultivos ³⁶.

Actualmente se cuenta con 3 familias de antifúngicos para el tratamiento de las IFI, las equinocandinas (caspofungina, anidulafungina y micafungina), polienos (anfotericina B liposomal, deoxicolato) y azoles (fluconazol, voriconazol, itraconazol y posaconazol) ³⁰, sin embargo, el sobreuso de estos fármacos ha conducido al desarrollo de resistencia ³⁷.

La resistencia al tratamiento antifúngico se debe principalmente a la inducción de resistencia en cepas generalmente susceptibles y los factores que pueden contribuir al incremento en ella son; dosis subóptimas de azoles, prolongada exposición, bajos niveles plasmáticos del fármaco y baja distribución al sitio de la infección ^{31,38,39}.

En EE.UU. se reporta que la mayoría de las cepas de *Candida spp.* exhiben una alta susceptibilidad in vitro a todos los antifúngicos, sin embargo, en LA un estudio realizado por *Nucci et al.*, mostró que un 7,1% de las cepas de *C. glabrata* eran resistentes a fluconazol y en Chile un 11,2% de las cepas de *Candida no albicans* eran resistentes a este azol. Junto a esto, *C. glabrata* tiene la habilidad de desarrollar resistencia a azoles y a equinocandinas conduciendo en una resistencia clínica ^{7,19,40,41}.

Esto, sumado a la emergencia de una nueva cepa de *Candida spp.*, conocida como *C. auris* que muestra resistencia a múltiples fármacos hace imperativo monitorizar la resistencia al tratamiento antifúngico ⁶.

Un estudio realizado en el 2015 en EE.UU. en pacientes con AI encontró un 11,8% de cepas de *Aspergillus spp.* resistentes a azoles y posteriormente en el año 2017, un estudio realizado en pacientes con enfermedad hematológica y con AI mostró que un 12,7% de las cepas de *Aspergillus spp.* eran resistentes a triazoles²⁶.

Por lo anterior, la única alternativa que queda para lograr tratar las infecciones causadas por los microorganismos no susceptibles, es utilizar de forma apropiada los antimicrobianos que se encuentran disponibles. Es por ello, que La Organización Mundial de la Salud (OMS) define como uso apropiado de los antimicrobianos como “El uso eficaz en relación con el costo de los antimicrobianos con el cual se obtiene el máximo efecto clínico-terapéutico y simultáneamente se minimiza la toxicidad del medicamento y el desarrollo de resistencia microbiana”⁴².

Asimismo, desde el ámbito de la fármaco-epidemiología, la OMS define los estudios de utilización de medicamentos (EUM); como aquellos que se ocupan de la prescripción y uso de los medicamentos en la sociedad y se dividen en EUM cualitativos y cuantitativos⁴³.

Los EUM cualitativos, analizan aspectos relacionados con la calidad de utilización de los medicamentos, es decir: indicación, dosis, vía de administración, entre otros; con respecto a un patrón de referencia. Los EUM cuantitativos, miden la cantidad relacionada a la utilización del medicamento, y lo hacen por medio de métodos estandarizados siendo la unidad de medida internacional la Dosis Diaria Definida (DDD).^{43,44}

En un hospital en Francia, por medio de un EUM, se encontró que la incidencia global de uso apropiado de la terapia antifúngica era sólo de un 34%, siendo el 22% de las prescripciones inapropiadas en relación a la indicación y elección del fármaco y un 21% en relación a la dosis⁴⁵.

Por otro lado, en Tailandia, Apisarnthanarak *et al.*, mostraron que un 71% de los pacientes utilizaba un antifúngico de manera inapropiada y las principales razones fueron; antifúngico innecesario, falta de ajuste según función renal o hepática e inapropiada dosis o duración del tratamiento antifúngico⁴⁶.

Junto a esto, estudios realizados por Zilberberg *et al.* en EE.UU, López *et al.* y Valerio *et al.*, en España, mostraron que un 26%, 29% y un 57% de los pacientes respectivamente, recibió una terapia antifúngica inapropiada, siendo las principales razones; dosis incorrecta, necesidad de switch terapia, falta de ajuste microbiológico, inapropiada elección y duración, entre otros⁴⁷⁻⁴⁹.

Por otro lado, estudios realizados en España y en Alemania han evidenciado un incremento en la utilización de los antifúngicos. Junto a esto, en el año 2016 en Chile, Barraza *et al.*, mostraron que el alto consumo de antifúngicos generaba un gran impacto presupuestario con un costo \$470.000.000 para la institución⁵⁰⁻⁵².

Cabe señalar, que el uso inapropiado de estos medicamentos puede conducir a consecuencias clínicas adversas como; persistencia de la infección, incremento en los costos, y de la resistencia global a los antifúngicos^{38,53,54}. Debido a lo anterior, y al aumento

en la prescripción y en el consumo de antifúngicos, es que diversos autores recomiendan la implementación de un programa de Antifungal Stewardship (AS) o de “uso racional de antifúngicos”^{41,52,55}.

Un programa de AS son intervenciones que promueven el uso apropiado de los antifúngicos, mediante la selección, vía de administración y duración óptima de la terapia, para maximizar la cura clínica y prevenir infecciones y reducir al máximo la presión selectiva, eventos adversos y costos⁵⁶.

Estos programas tienen como principal objetivo optimizar el uso de los antifúngicos mediante la generación de un equipo multidisciplinario con conocimiento y experiencia, con el fin de abordar problemas que impidan el uso inapropiado de estos medicamentos⁵⁵.

Diversos estudios han demostrado que la implementación de un programa de AS genera una disminución significativa en; el consumo de antifúngicos, los días de tratamiento, costos y en la incidencia de Candidemia por cepas resistentes^{46,48,57-59}. Adicionalmente, estos programas han conducido a terapias antifúngicas apropiadas e inicio más rápido de una terapia antifúngica efectiva⁶⁰⁻⁶³.

El Hospital Clínico de la Universidad de Chile (HCUCH) es un centro universitario docente de alta complejidad y cuenta con 620 camas para áreas médicas, quirúrgicas, intensivas, hematológicas, rehabilitación, entre otras.

Según estadísticas del Laboratorio Clínico del HCUCH en el año 2015, *Candida albicans* fue el cuarto patógeno más prevalente en la UCI y el sexto en la unidad de intermedio.

Junto a esto, entre los años 2015 y 2016, se ha observado un incremento en la utilización de antifúngicos en este centro asistencial, siendo las DDD/100 camas/día del año 2015 de 2,27 versus 2,56 del año 2016. Esto a su vez, ha conllevado a un costo cercano a \$445.845.037 de pesos en el año 2016.

Por lo tanto, debido a los hallazgos en la literatura de la utilización inapropiada de los antifúngicos, a un incremento en la aparición de cepas de *Candida spp.* no susceptibles a fluconazol y a un incremento en la utilización de estos fármacos en nuestra institución, es que surge la necesidad de evaluar el tratamiento antifúngico en pacientes con sospecha de IFI por un equipo de AS y determinar su efecto en la calidad de la prescripción.

La hipótesis de este proyecto es que la evaluación del tratamiento antifúngico por un equipo de AS disminuye la proporción de prescripciones inapropiadas en pacientes con sospecha de IFI.

OBJETIVOS

Objetivo general

Determinar el efecto de la evaluación del tratamiento antifúngico por un equipo de AS en la proporción de prescripciones inapropiadas en pacientes con sospecha de IFI.

Objetivos específicos

- ✓ Compara la calidad de prescripción de los medicamentos antifúngicos entre una cohorte histórica y después de la implementación de un programa de AS.
- ✓ Comparar el consumo expresado como DDD/100 camas/día de entre una cohorte histórica y después de la implementación de un programa de AS.
- ✓ Comparar el perfil de resistencia entre una cohorte histórica y después de la implementación de un programa de AS.
- ✓ Comparar la tendencia al fracaso clínico entre una cohorte histórica y después de la implementación de un programa de AS.
- ✓ Comparar los costos del tratamiento antifúngico entre una cohorte histórica y después de la implementación de un programa de AS.

METODOLOGIA

3.1. Diseño del estudio

El proyecto fue un estudio cuasi-experimental, consistente en una primera etapa observacional retrospectiva, seguida una segunda etapa intervencional prospectiva, en la que se evaluó el tratamiento antifúngico en pacientes hospitalizados con sospecha de IFI.

El estudio inició el 22 de septiembre del 2017, con la aprobación del comité de ética del HCUCH.

Para esta investigación se determinó una muestra representativa del establecimiento, la cual fue calculada por medio del programa estadístico Granmo®, considerando un 25% de prescripciones inapropiadas basales y la reducción en un 40% de las prescripciones inapropiadas posterior a la intervención⁵⁴, un intervalo de confianza 95%, con un nivel de error de $\alpha=0.05$, un riesgo $\beta= 0.2$ y un sobremuestreo del 10%.

Se obtuvo un universo de 170 prescripciones de antifúngicos, considerando 85 prescripciones de antifúngicos en el período pre-intervención y 85 prescripciones de antifúngicos en el período intervencional.

3.2. Selección de pacientes

Los pacientes que cumplieron con los siguientes criterios fueron incluidos en el estudio;

Criterios de inclusión:

- ✓ Pacientes de ambos sexos, mayores de 18 años con sospecha de IFI.
- ✓ Paciente hospitalizado con > 24 horas con tratamiento antifúngico sistémico.
- ✓ Pacientes con sospecha de IFI hospitalizados en cualquier servicio clínico del HCUCH con excepción de Pediatría y Psiquiatría.

Criterios de Exclusión:

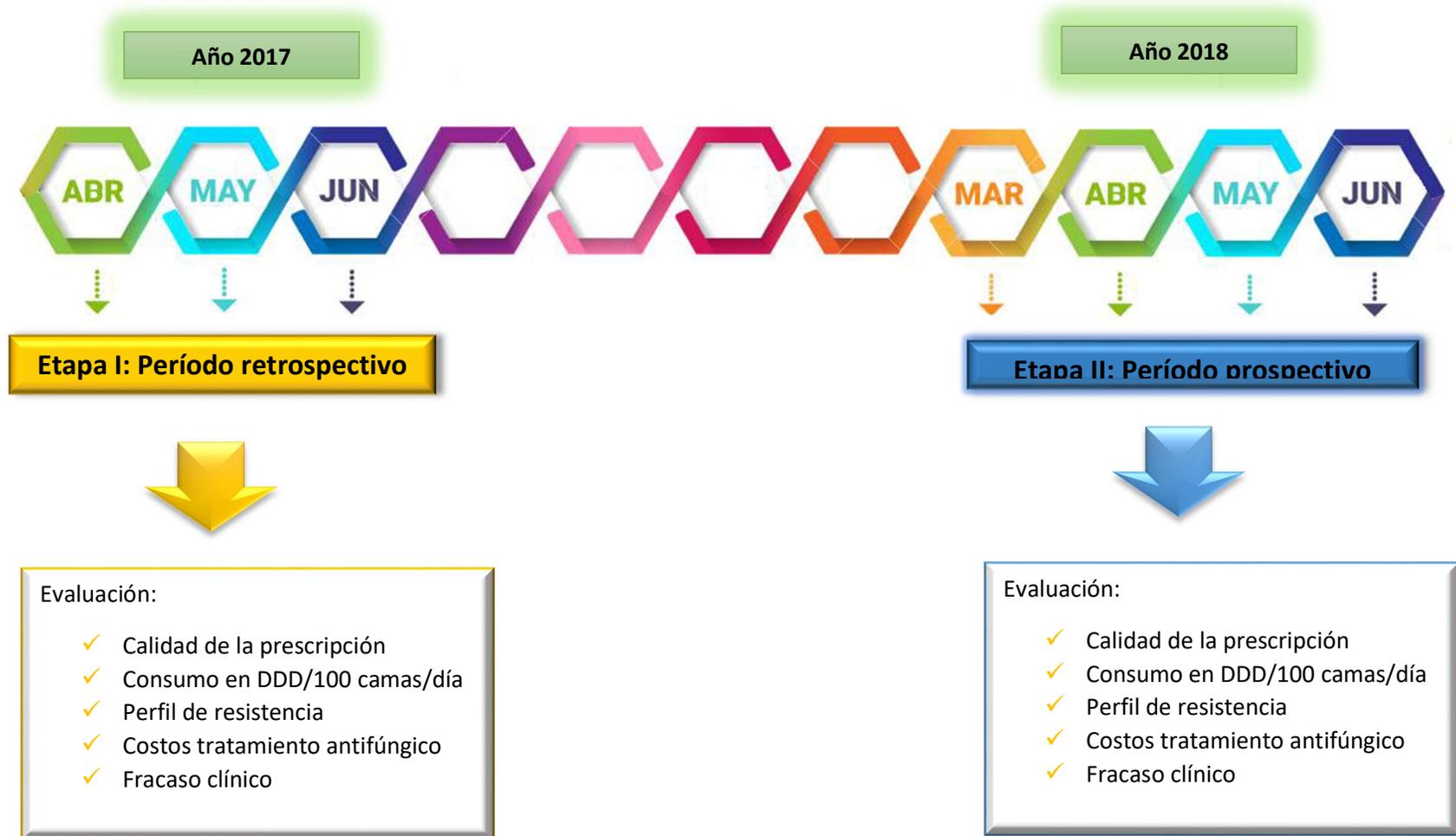
- ✓ Pacientes bajo tratamiento profiláctico con antifúngicos orales que no cursaron con infección activa.
- ✓ Pacientes que iniciaron y finalizaron su tratamiento antifúngico durante los días que no hubo vigilancia.
- ✓ Pacientes con limitación del esfuerzo terapéutico en el momento del inicio del tratamiento antifúngico.

3.3. Protocolo

A los pacientes se les realizó seguimiento en dos etapas, la primera observacional retrospectiva y la segunda, intervencional prospectiva. Ver Figura 1.

Las definiciones de calidad de la prescripción, DDD, perfil de resistencia, fracaso clínico, tratamiento empírico, empírico microbiológico y dirigido, junto a otras variables, se presentan en el Anexo 1.

Figura 1. Diseño del estudio



Etapa I: Período retrospectivo

El período observacional se realizó en 2 fases, la primera consistente en recolección de la información y la segunda consistente en la evaluación de la calidad de la prescripción.

Fase 1: Recolección de los datos de pacientes

En esta etapa se recolectaron los datos de los pacientes que recibieron tratamiento antifúngico en el HCUCH entre el período de **abril a junio del 2017**.

Los antifúngicos que se consideraron en el estudio fueron:

- Azoles: fluconazol (endovenoso y oral), itraconazol (oral), voriconazol (endovenoso y oral), posaconazol (oral).
- Equinocandinas: anidulafungina, caspofungina y micafungina.
- Polienos: anfotericina B y sus diferentes formas farmacéuticas.

La información de los pacientes que iniciaron alguno de estos medicamentos fue entregada por el Servicio de Farmacia vía e-mail y por la sección de Infectología.

Se construyó una ficha de recolección de datos para registrar la información de los pacientes y se utilizaron los primeros 8 pacientes con prescripción de antifúngico para su validación. Posteriormente, se incluyeron a todos los pacientes bajo tratamiento antifúngico empírico o dirigido hasta alcanzar un tamaño muestral de al menos 85 prescripciones de antifúngicos.

En la ficha de recolección se recaudaron los datos demográficos, comorbilidades, factores de riesgo para IFI, score de Candida, score de Sevilla, Clasificación de IFI según EORTC/MSG, tratamiento antifúngico que incluyó indicación, dosis, frecuencia de administración, vía de administración, duración, fármacos concomitantes, interacciones farmacológicas de relevancia clínica con los antifúngicos, signos vitales, evolución clínica y exámenes de laboratorio incluyendo; hemograma, parámetros inflamatorios, función renal, resultado de cultivos, biomarcadores, antifungigrama, niveles plasmáticos de antifúngicos, desenlace clínico, resultado de imágenes, entre otros.

La información fue obtenida de la ficha clínica electrónica del HCUCH (TiCares) o por medio de la ficha clínica de papel. Los exámenes de laboratorio se obtuvieron del programa informático del Laboratorio y los informes de imágenes de radiografía o tomografía axial computarizada (TAC) de la página web del HCUCH.

Para mantener la confidencialidad de los datos, los nombres de los pacientes se identificaron a través de un código arbitrario asignado desde una tabla de codificación de paciente, que fue de uso exclusivo del investigador.

Se recolectó la información del paciente hasta el término del tratamiento antifúngico y posteriormente esta información fue ingresada a una base de datos Excel ®.

Fase 2: Evaluación de la calidad de la prescripción

Una vez recopilada la información se evaluó la calidad de la prescripción por el equipo de Infectología, para ello:

- Se consideró cada criterio de la apropiada prescripción antifúngica y se determinó si cada uno de ellos concordaba con la recomendación que hubiera dado el equipo de Infectología en dicho escenario clínico.
- Si existió concordancia entre la información obtenida de la ficha con la recomendación que hubiera dado el equipo de Infectología para cada uno de estos criterios, se consideró que la prescripción fue apropiada, en caso contrario se consideró una prescripción inapropiada, ver figura 2.
- En caso en que no se dispusiera de la información necesaria para evaluar algún criterio, este no fue evaluado siendo considerado como no aplica (N/A) y para efectos de la evaluación de la calidad de la prescripción se consideraron el resto de las variables. Ver Anexo 2.

Se evaluó la calidad de la prescripción del antifúngico en dos momentos, al inicio del tratamiento antifúngico y al momento del resultado del cultivo o test de susceptibilidad o en caso contrario, al término del tratamiento antifúngico. El resultado de cada evaluación fue; tratamiento apropiado o inapropiado.

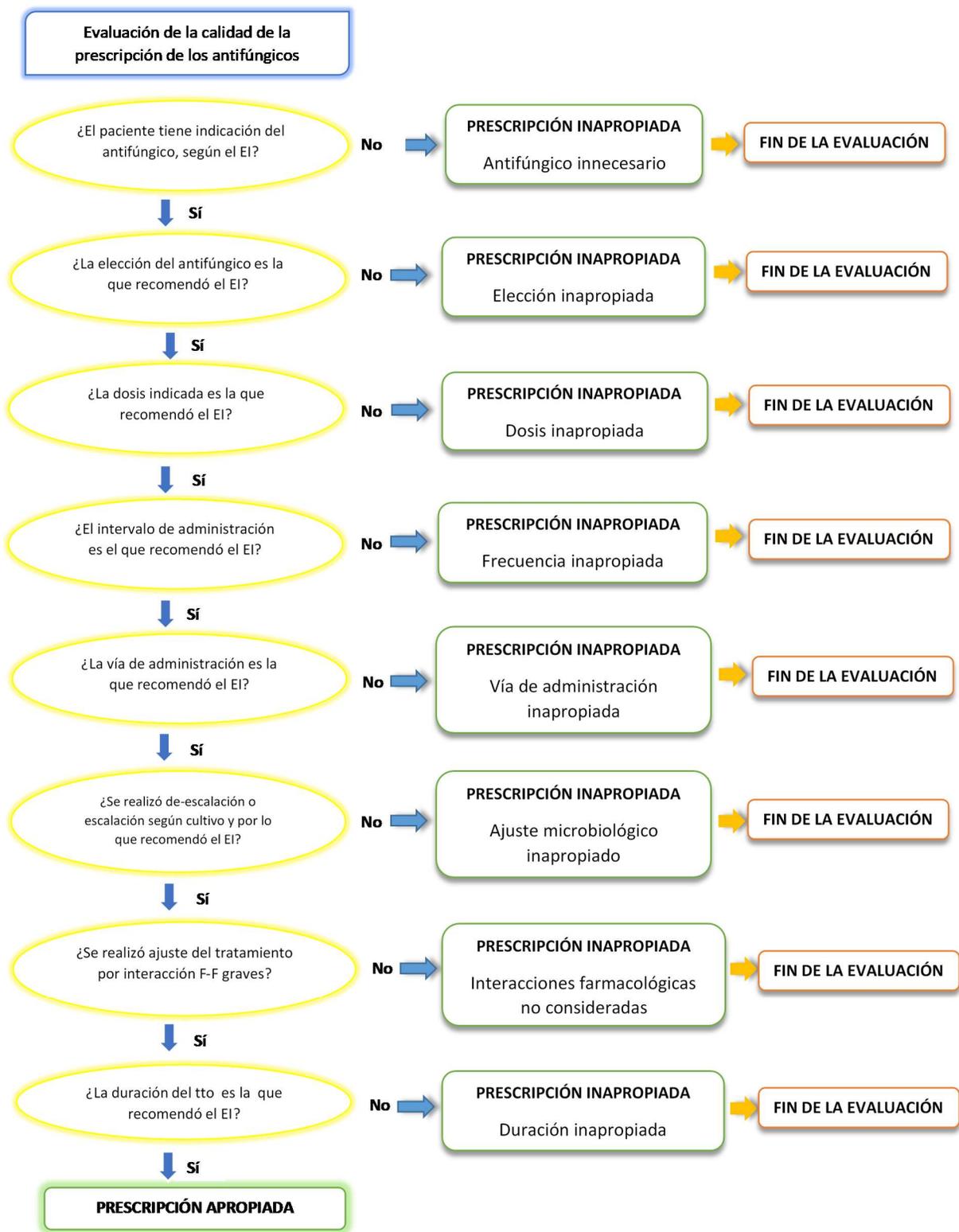
La variable principal de este estudio, fue la proporción de prescripciones inapropiadas, que se expresó según la fórmula:

$$\text{Proporción de prescrip. inapropiadas} = \frac{\text{Nº de prescripciones inapropiadas de antifúngicos}}{\text{Nº total de prescripciones de antifúngicos}} \times 100$$

Adicionalmente, las prescripciones inapropiadas se subdividieron según cada criterio: antifúngico innecesario, elección inapropiada, dosis inapropiada, frecuencia inapropiada, vía de administración inapropiada, duración inapropiada, ajuste microbiológico inapropiado, interacciones farmacológicas no consideradas, ver Anexo 1.

La recomendación que dio el equipo de Infectología se basó en la evidencia científica disponible, en relación a guías internacionales como IDSA, ESCMID, guía de la Organización Mundial de la Salud (WHO), guías nacionales, ensayos clínicos controlados, estudios de cohorte y experiencia clínica del equipo.

Figura 2. Flujograma para la evaluación de la calidad de la prescripción de los antifúngicos



EI: Equipo de Infectología del HCUCH; Interacción F-F: interacción fármaco-fármaco

Etapa II: Período prospectivo

Una vez finalizado el período observacional, en marzo del 2018 se dio inicio a la implementación de un programa de AS o de uso racional de antifúngicos, que evaluó prospectivamente el tratamiento antifúngico en pacientes con sospecha IFI y fue integrado por el mismo equipo de la Etapa I.

La **intervención** de este estudio correspondió a la implementación de un programa consistente en el seguimiento intensivo de los pacientes con tratamiento antifúngico por un equipo de AS y adicionalmente, tuvo como finalidad educar y enseñar a médicos en proceso de formación, sobre el más adecuado y óptimo tratamiento antifúngico para el paciente con sospecha de IFI.

El reclutamiento de los pacientes fue desde **marzo** hasta **junio** del **2018**, siendo la investigación realizada en 6 fases.

Fase1: Recolección de los datos de pacientes

Los pacientes que iniciaron tratamiento antifúngico fueron informados por el Servicio de Farmacia vía e-mail.

El equipo realizó un seguimiento prospectivo intensivo a los pacientes bajo tratamiento antifúngico que accedieron a participar en el estudio mediante la firma del consentimiento informado.

El seguimiento prospectivo contempló, recolectar la información de los pacientes, de igual manera que lo descrito en la Etapa I, siendo posteriormente registrada en la ficha de recolección de datos.

Fase 2: Evaluación de la calidad de la prescripción

El Farmacéutico registró en la ficha de recolección cada criterio de la apropiada prescripción antifúngica en base, a la prescripción realizada por el médico tratante del paciente con sospecha de IFI en TiCares o en la ficha a papel.

Para la evaluación de la calidad de la prescripción el equipo de AS, visitó al paciente que inició tratamiento antifúngico por sospecha de una IFI y discutió con el médico tratante la situación clínica del paciente y, asesoró sobre la prescripción más apropiada.

Las recomendaciones del equipo de AS se realizaron con la principal atención de no criticar ni de desacreditar la prescripción antifúngica realizada por el médico, debido al hecho de podrían existir varias opciones adecuadas para el tratamiento de la infección y porque el equipo de AS podía no tener en cuenta ciertas características del paciente conocidas únicamente por el tratante.

Posterior a la visita, el equipo de AS registró su recomendación para una apropiada prescripción antifúngica en la ficha clínica electrónica TiCares tras mutuo acuerdo con el médico tratante.

El Farmacéutico determinó si existía concordancia entre la recomendación que dejó el equipo de AS en la evolución clínica, con la prescripción del médico tratante posterior a la visita y se consideró que la **prescripción fue apropiada** cuando la prescripción, se ajustó a cada recomendación que dejó el equipo de AS, en un plazo máximo de **24 horas** desde que fue ingresada como evolución clínica en TiCares, en caso contrario se consideró que la prescripción fue inapropiada. Ver Figura 2.

El equipo de AS evaluó la calidad de prescripción en dos momentos, que representaron dos visitas del equipo de AS al servicio clínico, la primera, al inicio del tratamiento antifúngico y la segunda, al momento del resultado del cultivo y/o test de susceptibilidad, o en caso contrario, previa al alta del paciente.

Los pacientes pudieron ser incluidos más de una vez, si durante el estudio recibieron algún antifúngico.

La proporción de prescripciones inapropiadas se expresaron siguiendo la fórmula presentada en la Etapa I.

Para medir el efecto de la intervención del equipo de AS en la **calidad de la prescripción**, se realizaron modelos de regresión logística.

Fase 3: Cálculo del consumo de antifúngicos expresado en DDD/100 camas/día

Al término del reclutamiento de los pacientes, se determinó la utilización de los antifúngicos a través de la metodología de las DDD, siendo expresado en DDD/100 camas/día.

Se aplicaron las siguientes fórmulas para su cálculo;

$$N^{\circ} DDD = \frac{N^{\circ} \text{ de unidades dispensadas } \times \text{ cantidad de principio activo (mg)}}{DDD \text{ (mg) definido por WHO}}$$

$$DDD/100 \text{ camas/día} = \frac{N^{\circ} DDD \text{ del antifúngico}}{10 \times N^{\circ} \text{ camas } \times \text{ tiempo (días)}} \times 100$$

En donde:

N° DDD: Es el número de dosis diaria definida del principio activo usado en un adulto en su indicación principal.

IO: índice ocupacional

N° camas: Número de camas disponibles

Tiempo: tiempo en (días) de seguimiento.

Para el cálculo de las DDD/100 camas/día se solicitó información al Servicio de Estadística y de Farmacia del HCUCH en relación al IO, al N° de camas y en número de unidades dispensadas en cada período de estudio.

La DDD de cada antifúngico se obtuvo del sitio web del WHO Collaborating Centre for Drugs Statistics Methodology (http://www.whooc.no/atc_ddd_index/). Como no hay sugerencia de DDD para anfotericina B liposomal, se utilizó una dosis de 200 mg la cual representa la dosis diaria generalmente utilizada en un adulto con función renal y hepática normal.

Se estudió las DDD/100camas/día de cada antifúngico cada período de estudio. Posteriormente, esta información se traspasó a la base de datos Excel®.

Para medir el efecto de la intervención del equipo de AS en la **utilización de los antifúngicos** se compararon las **DDD/100camas/día** de todos los antifúngicos entre el período retrospectivo y el período prospectivo.

Fase 4: Evaluación del perfil de resistencia

Para monitorizar el nivel de resistencia, se solicitó al Servicio de Laboratorio Clínico los resultados del análisis de susceptibilidad para cada antifúngico según la especie de *Candida* aislada, para el período retrospectivo y el período prospectivo.

Las pruebas de susceptibilidad in vitro a los antifúngicos para las distintas especies de *Candida*, no están disponibles en el HCUCH, por ello se externalizaron los antifungigramas al Hospital Clínico de la Pontificia Universidad Católica, con una demora en promedio de 3 días hábiles para la obtención del resultado.

Se determinó la proporción de cepas de cada especie de *Candida* resistentes a algún antifúngico en relación al total de cepas aisladas en cada período de estudio, como se presenta en la siguiente fórmula:

$$\begin{aligned} & \textit{Proporción de cepas resistentes} \\ &= \frac{\textit{N° de cepas de C. albicans resistentes a algún antifúngico}}{\textit{N° total de cepas de C. albicans con antifungigrama}} \times 100 \end{aligned}$$

Se registró esta información en la base de datos Excel® y para medir el efecto de la intervención de un equipo de AS en la **evaluación del perfil de resistencia** se comparó el porcentaje de resistencia de alguna cepa de *Candida spp.* a algún antifúngico entre ambos períodos de estudio.

Fase 5: Evaluación del fracaso clínico de los pacientes

El equipo de Infectología definió como fracaso clínico la elevación de parámetros inflamatorios tales como; Proteína C reactiva (PCR), Procalcitonina (PCT) y leucocitosis, falla multiorgánica y/o empeoramiento de la condición clínica por la infección fúngica, en un paciente con tratamiento antifúngico.

La proporción de pacientes con fracaso clínico se realizó siguiendo la siguiente fórmula:

$$\text{Proporción de pacientes con fracaso} = \frac{\text{Nº de pacientes con fracaso clínico}}{\text{Nº total de pacientes en tto antifúngico}} \times 100$$

Se determinó la proporción de pacientes con fracaso clínico en el período retrospectivo y en el prospectivo. Esta información se registró en la base de datos Excel®.

Para medir el efecto de la intervención de un equipo de AS en la **evaluación del fracaso clínico de los pacientes** se comparó la proporción de pacientes con fracaso clínico entre ambos períodos.

Fase 6: Evaluación de los costos del tratamiento antifúngico

Finalmente, se determinaron los costos asociados al tratamiento antifúngico para cada período de estudio, considerando los costos del año 2017.

Los costos del tratamiento antifúngico para cada período de estudio se expresaron en costos por antifúngico y costos totales (para todos los antifúngicos).

Se emplearon las siguientes ecuaciones para su cálculo:

$$\text{Nº DDD} = \frac{\text{Nº de unidades dispensadas} \times \text{cantidad de principio activo (mg)}}{\text{DDD (mg) definido por WHO}}$$

Luego, utilizando el número de DDD de cada antifúngico:

$$\text{Costos} = \text{Nº DDD} \times \text{precio unitario (en pesos chilenos) del antifúngico}$$

En el cálculo no se contempló el costo del equipo de enfermería asociado a la preparación ni a la administración ni los costos de los insumos requeridos para su preparación.

Para medir el efecto de la intervención de un equipo de AS en **evaluación de los costos** se compararon los costos de todos los antifúngicos para cada período de estudio.

3.4. Outcomes

El outcome principal del estudio fue la proporción de prescripciones inapropiadas.

Los outcomes secundarios fueron;

- ✓ Proporción de prescripciones inapropiadas según cada criterio de la apropiada prescripción,
- ✓ Consumo expresado en DDD/100 camas/día para cada antifúngico y para cada período de estudio,
- ✓ Proporción de cepas de *Candida spp.* resistente a algún antifúngico,
- ✓ Proporción de pacientes con sospecha de IFI con fracaso clínico,
- ✓ Costos del tratamiento antifúngico para cada período de estudio y por antifúngico.

3.5. Análisis estadístico

La distribución normal de las variables continuas se comprobó mediante el test de Shapiro-Wilk, siendo informadas como media \pm desviación estándar (DS). Las variables discretas y aquellas que no siguieron una distribución normal se reportaron con mediana y rango intercuartílico (p25-p75).

Para la comparación de los grupos se utilizaron las pruebas T- Student, U de Mann-Whitney-Wilcoxon o la prueba exacta de Fisher según correspondiera. Para determinar el efecto de la intervención del equipo de AS sobre la proporción de prescripción inapropiadas de antifúngicos se realizaron modelos de regresión logística bivariado y multivariado, ajustando en este último por aquellas covariables que se asociaron de manera significativa a la prescripción inapropiada, y además por las características en que difirieron significativamente el grupo intervenido y no intervenido.

Todos los análisis estadísticos fueron realizados en el software STATA® v12.0, considerando como significativo un p-valor <0.05 .

IV. RESULTADOS

Durante el período de estudio, 36 pacientes cumplieron con los criterios de inclusión en el grupo pre-intervención y 33 pacientes en el grupo intervenido. De este último, se excluyeron 12 pacientes por uso de antifúngicos para profilaxis, 16 pacientes que iniciaron y finalizaron tratamiento en tiempos que no se realizó vigilancia y 9 pacientes que no aceptaron a participar en el estudio, ver Anexo 3.

4.1. Características clínicas y demográficas de la población de estudio

En la tabla 1 se presentan las características clínicas y demográficas de los pacientes reclutados. El grupo intervenido fue ligeramente más joven que el grupo pre-intervención (57 años \pm 16 vs 62 años \pm 17, p value= 0,15) y el sexo masculino predominó en el grupo pre-intervención (56% vs 49% p value=0,56).

En general no hubo diferencias significativas en las características clínicas y demográficas de los pacientes entre el período pre-intervención y el período intervenido, con la excepción de 17 pacientes del grupo pre-intervención que ingresaron a la UCI con un APACHE score II significativamente más alto (23 puntos) en comparación a los 16 pacientes que ingresaron a esta unidad en el período intervencional (17 puntos, p value=0,004).

Por otro lado, en el grupo intervenido el promedio de días de tratamiento antifúngico fue significativamente mayor en comparación al grupo pre-intervención (8 días versus 7 días, p value= 0,005). De igual forma, este grupo tuvo una estadía hospitalaria más prolongada en relación al grupo pre-intervención (45 días vs 31 días, p value=0,0005).

Con lo que respecta a los factores de riesgo para una IFI y a las comorbilidades, ambos grupos fueron comparables, con la excepción de una significativa mayor proporción de pacientes en el grupo pre-intervención con quimioterapia (33% vs 9%, p value= 0,02) y con trasplante de órganos sólidos o con trasplante autólogo de médula ósea (17% vs 0%, p value=0,025) en relación al grupo intervenido. Cabe señalar que si bien no hubo diferencia estadística, en el grupo intervenido hubo una mayor proporción de pacientes con VIH, colonizados por *Candida* spp., y con neutropenia profunda y prolongada.

Tabla 1. Características demográficas y clínicas de los pacientes con sospecha de IFI

Característica	Grupo pre-intervención n=36	Grupo intervenido n= 33	p value
Edad (años), media (\pm DS)	62 \pm 17,5	57 \pm 16,1	0,15
Sexo masculino, %	20 (55,6)	16 (48,8)	0,56

Pacientes críticos, %	24 (66,7)	25 (75,8)	0,41
APACHE, media (\pm DS)	23 (\pm 7,6)	17 (\pm 5,9)	0,004
Score León, mediana (RIQ) (29/27)	2 (1-3)	3 (1-3)	0,12
Score Sevilla, mediana (RIQ) (29/27)	7 (2-8)	8 (5-11)	0,18
Días de tratamiento antifúngico, mediana (RIQ)	7 (3-11)	8 (7-14)	0,005
Días de hospitalización, mediana (RIQ)	30, 5 (21-43)	45 (33,5-89)	0,0005
Días de hospitalización previos al inicio del tratamiento antifúngico, mediana (RIQ)	9 (1-16)	11 (4-20)	0,20
Factores de riesgo para IFI, %			
Dispositivos invasores	30 (83)	26(79)	0,63
Uso previo de antibióticos	27 (75)	26 (79)	0,71
Inmunosupresión farmacológica	19 (53)	16 (49)	0,72
Cirugía abdominal en últimos 3 meses	18 (50)	19 (58)	0,53
Uso previo de antifúngicos	16 (44)	17 (52)	0,56
Uso de QT	12 (33)	3 (9)	0,02
TRRC	11 (31)	10 (30)	0,98
Tumor de órganos sólidos	10 (28)	13 (39)	0,30
NPTC	9(25)	10 (30)	0,62
Enfermedad hematológica	8 (22)	2 (6)	0,09
TOS/TAMO	6 (17)	0 (0)	0,025
Colonización por <i>Candida spp.</i>	4 (11)	9 (27)	0,13
Neutropenia	2 (6)	4 (12)	0,42
Comorbilidades, %			
HTA	18 (50)	16 (49)	0,90
DM	10 (28)	8 (24)	0,74
ERC	8 (22)	4 (12)	0,35
Enfermedad Cardiovascular	6 (17)	5 (15)	0,86
Cirrosis hepática y complicaciones	4 (11)	3 (9)	1,00
VIH	2 (6)	4 (12)	0,42

DS: Desviación Estándar; APACHE: Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II; RIQ: Recorrido Inter Cuartilico; QT: Quimio Terapia; TRRC: Terapia Reemplazo Renal Continua; NPTC: Nutrición Parenteral Total Completa; TOS/TAMO: Trasplante Órgano Sólido/ Trasplante Autólogo de Médula Ósea; HTA: Hipertensión Arterial; DM: Diabetes Mellitus, ERC: Enfermedad Renal Crónica, VIH: Virus Inmunodeficiencia Humana.

En la Tabla 2 se presentan los diagnósticos finales y empíricos y pese a que no hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupo, la CI fue más prevalente en el grupo intervenido (14% vs 24% p value=0,27), al igual la API (14% vs 21% p value=0,45) y

la MC (6% vs 9% p value= 0,67), junto a una mayor sospecha clínica de Mucormicosis en este grupo (9% vs 0%, p value=0,1).

Tabla 2. Diagnósticos de la paciente con sospecha de IFI

Diagnóstico de egreso, %	Grupo pre-intervención	Grupo intervenido	p value
CI	5 (14)	8 (24)	0,27
ITU por <i>Candida spp.</i>	8 (22)	6 (18)	0,68
API	5 (14)	7 (21)	0,45
API posible	5 (14)	5 (15)	
API probable	0	2 (6)	
Meningitis <i>Cryptococcus spp.</i>	2 (6)	3 (9)	0,67
ITS asociado a CVC por <i>Candida spp.</i>	2 (6)	3 (9)	0,67
Endocarditis por <i>Candida spp.</i>	1 (3)	1 (3)	1,00
Diagnósticos empíricos de shock séptico según foco, %			
Abdominal	11 (31)	13 (39)	0,44
Sin foco identificado	10 (28)	7 (21)	0,53
Respiratorio	2 (6)	3 (9)	0,67
Cutáneo	1 (3)	0 (0)	1,00
Urinario	1 (3)	1 (3)	1,00
Catéter	1 (3)	0 (0)	1,00
Sospecha de Mucormicosis	0 (0)	3 (9)	0,10

4.2. Caracterización del tratamiento antifúngico

El tratamiento antifúngico en el grupo pre-intervenido se caracterizó por ser principalmente empírico, existiendo una diferencia estadísticamente significativa con respecto al grupo intervenido (62 % vs 48%, p value=0,03). Por otro lado, el tratamiento en el grupo intervenido fue fundamentalmente dirigido, pese a no alcanzar la significancia estadística (46% vs 33%, p value=0,05), ver Gráfico 1.

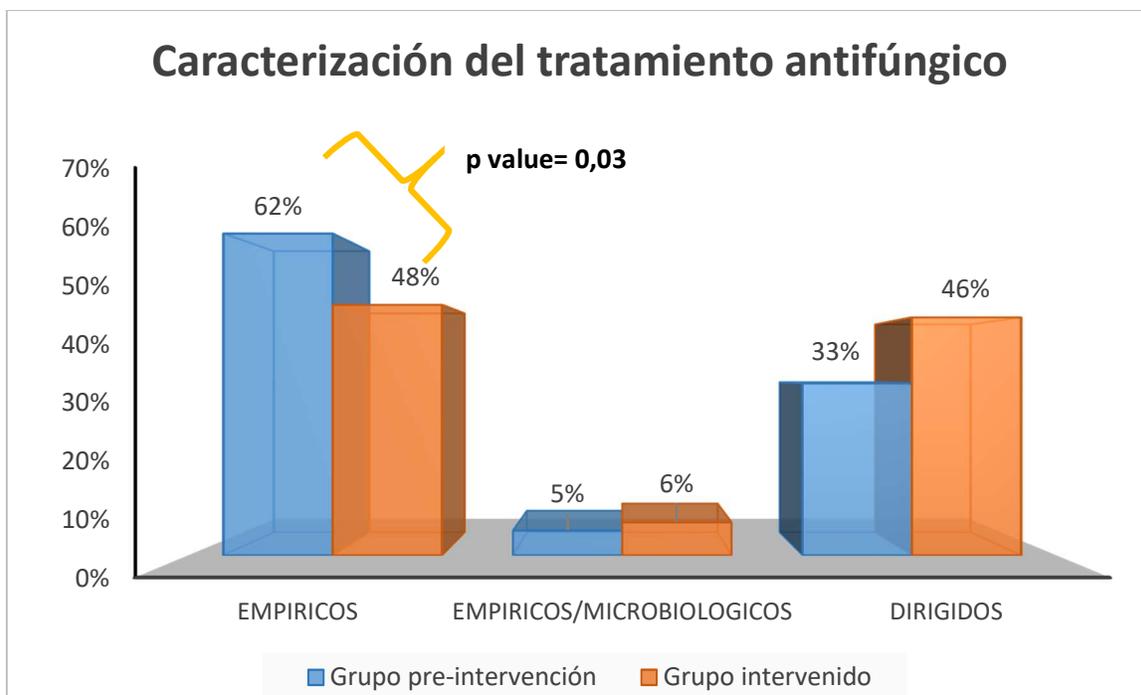


Gráfico 1. Caracterización del tratamiento antifúngico

De los antifúngicos disponibles en la institución, la prescripción de anidulafungina fue la más prevalente en el grupo pre-intervención, con significancia estadística (38% vs 21%, p value=0,002), por otro lado, se observó una tendencia de mayor prescripción de anfotericina B liposomal y voriconazol en el grupo intervenido.

Tabla 3. Prescripción de antifúngicos en pacientes con sospecha de IFI

Prescripciones	Grupo pre-intervención	Grupo intervenido	p value
Anidulafungina, n (%)	48 (38)	26 (21)	0,002
Fluconazol, n (%)	46 (37)	51 (41)	0,52
Caspofungina, n (%)	13 (10)	8 (6)	0,25
Voriconazol, n (%)	10 (8)	18 (14)	0,11
Anfotericina B liposomal, n (%)	8 (6)	16 (13)	0,09
Micafungina, n (%)	0 (0)	6 (5)	0,03

En el Anexo 4 se presenta la caracterización del tratamiento en pacientes con sospecha de IFI por antifúngico según cada período de estudio. Destaca que la prescripción de voriconazol fue principalmente empírica en el grupo pre-intervención (90% vs 50% p value=0,048) y dirigida en el grupo intervenido (50% vs 10%, p value=0,048).

4.3. Caracterización de los cultivos aislados de pacientes con sospecha de IFI

En el período pre-intervención se tomaron 212 muestras y en el segundo período 282. De todos los cultivos positivos, la especie aislada más prevalente fue *C. albicans* en el grupo intervenido (11% vs 9%), por otro lado, las especies de *Candida no albicans* como *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. lusitanea* y *C. krusei* fueron las más predominantes en el grupo pre-intervención (10 % vs 3%), ver Gráfico 2.

Llama la atención que de las 212 muestras procesadas en el laboratorio de microbiología, en el primer período 126 resultaron negativas (59,4%), y 188 muestras (67%) en el segundo período. Además, durante el período de estudio no se identificaron especies de *Aspergillus* en muestra de sangre o LBA.

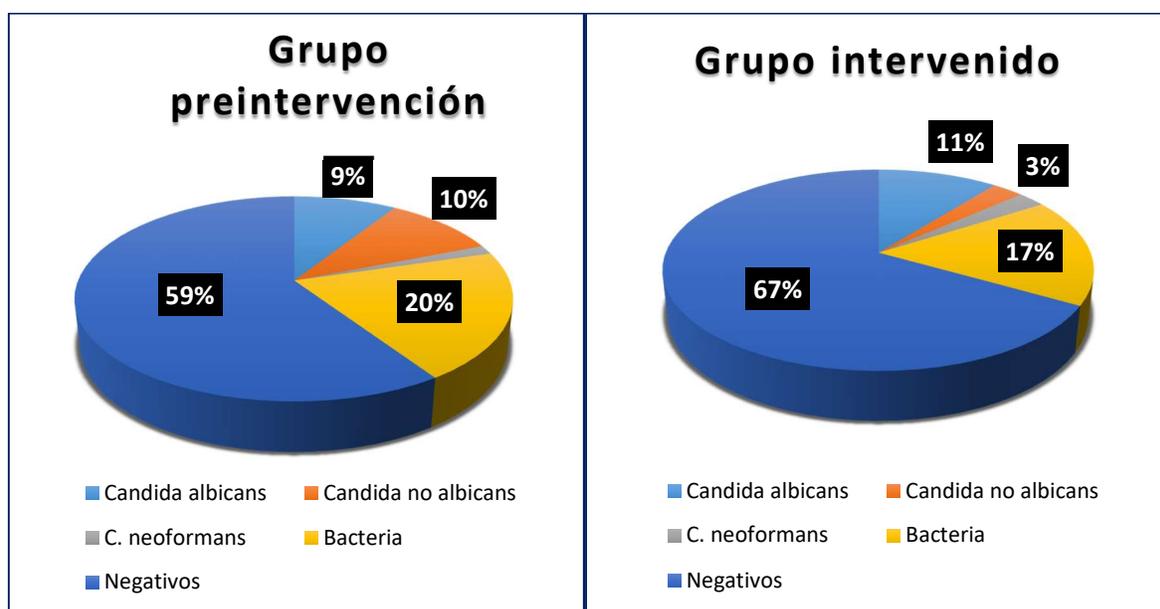


Gráfico 2. Caracterización de los cultivos aislados

4.4. Evaluación de la calidad de la prescripción

En ambos grupos se realizaron 125 evaluaciones de la calidad de la prescripción.

Se encontraron 51 prescripciones inapropiadas en el grupo pre-intervención (41%), en comparación con sólo 12 prescripciones inapropiadas en el grupo intervenido (10%), siendo esta diferencia estadísticamente significativa (p value=0,00), lo que demuestra que la intervención del equipo de AS disminuye significativamente la proporción de prescripciones inapropiadas, ver Gráfico 3.



Gráfico 3. Prescripciones inapropiadas de antifúngicos

Los problemas más comunes asociados a una prescripción inapropiada en el grupo pre-intervención fueron antifúngico innecesario, elección inapropiada, dosificación inapropiada, siendo un 18% inadecuada por no dar dosis de carga y duración inapropiada. Cada uno de estos criterios se observaron con menor frecuencia en el grupo intervenido, siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p \text{ value} < 0,05$), ver Gráfico 4.

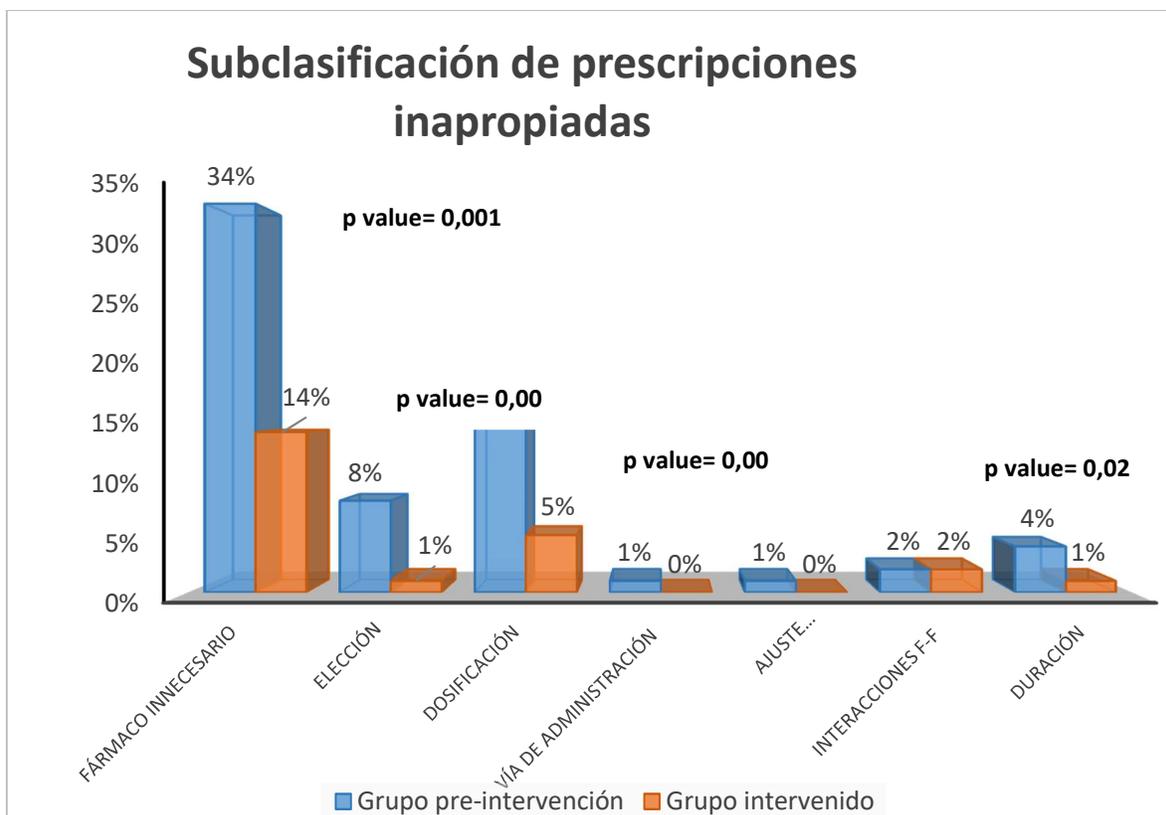


Gráfico 4. Subclasificación de prescripciones inapropiadas

Del modelo de regresión logístico bivariado se encontró que las variables tumor de órganos sólidos, colonización por *Candida spp.* y ERC fueron variables que explicaron las prescripciones inapropiadas (p value <0,05), ver Anexo 5.

A continuación, se incluyeron estas variables al modelo de regresión multivariado, junto a las variables; edad, TOS/TAMO, uso de QT, APACHE score II y días de tratamiento antifúngico, al diferir significativamente entre el grupo pre-intervención y el grupo intervenido (p value <0,05), ver tabla 1.

La Tabla 4, presenta un modelo multivariado, que evalúa la intervención del equipo de AS en la proporción de prescripciones inapropiadas en pacientes con sospecha de IFI ajustado por las variables señaladas anteriormente.

Tabla 4. Modelo multivariado que evalúa el efecto de la intervención del equipo de AS sobre las prescripciones inapropiadas ajustado por otras variables

Variable	Ajuste OR (95% CI)	P value
Intervención equipo AS	0,02 (0,001-0,34)	0,007
Tumor órgano sólido	0,67 (0,12- 3,87)	0,655
Colonización por <i>Candida spp.</i>	1,79 (0,18-18,2)	0,622
ERC	0,19 (0,009-4,33)	0,304
TOS/TAMO	0,12 (0,008-1,85)	0,130
Uso de QT	0,09 (0,009-0,94)	0,044
Score APACHE II	0,90 (0,800-1,01)	0,100
Días de tratamiento antifúngico	0,81 (0,65-1,02)	0,074
Edad	0,96 (0,89-1,03)	0,317

Del modelo de regresión multivariado se determinó que por la intervención del equipo de AS disminuye en un 98% la probabilidad de presentar una prescripción inapropiada en el grupo intervenido ajustado por las variables; tumor de órganos sólidos, colonización por *Candida spp.*, ERC, TOS/TAMO, uso de QT, APACHE, días de tratamiento antifúngico y edad.

4.5. Evaluación del consumo de antifúngicos expresado en DDD/100 camas/día

Al comparar los períodos de estudio se observó un ligero incremento (1,2%) en el consumo de antifúngicos en el segundo período, siendo las DDD/100 camas/día del grupo pre-intervención de 1,84 vs 1,86 del grupo intervenido (p value=0,63), ver Gráfico 5.

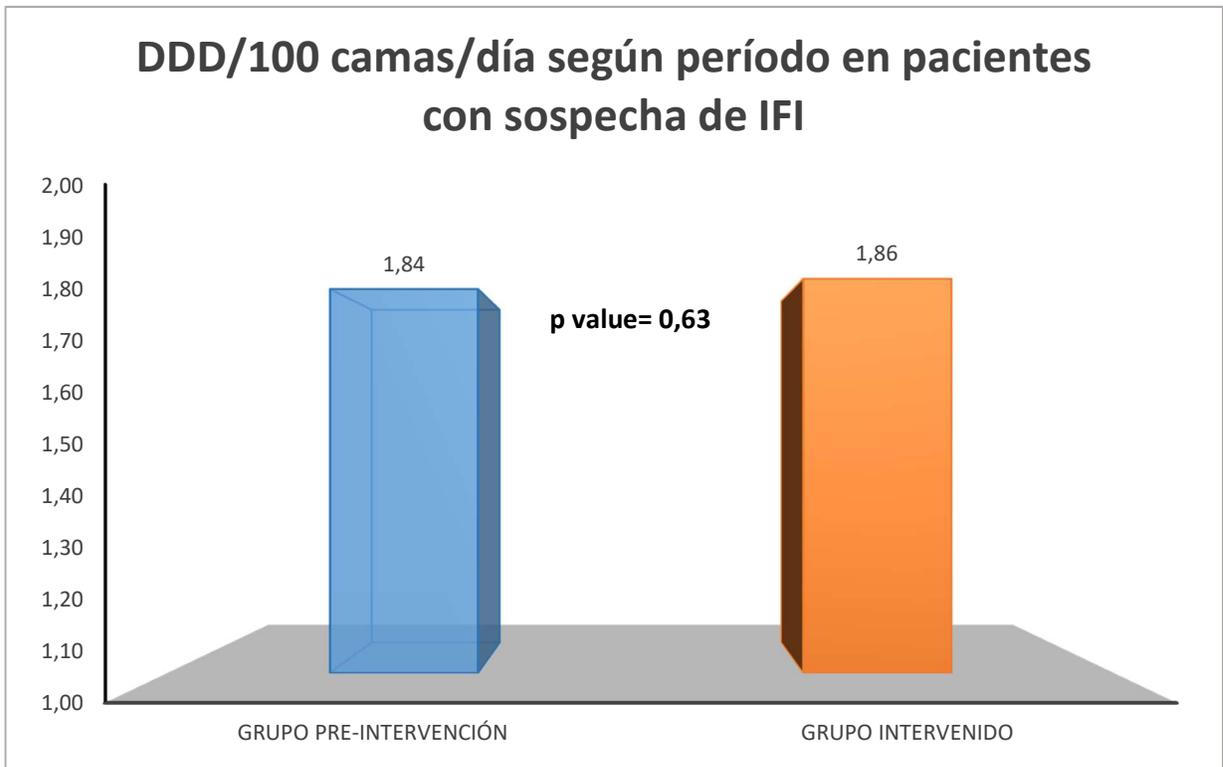


Gráfico 5. Consumo de antifúngicos expresado en DDD/100 camas/día

En la Gráfico 6, se presenta el consumo expresado en DDD/100 camas/día por antifúngico para cada período de estudio en pacientes con sospecha de IFI.

De las equinocandinas, disminuyó en un 30% el consumo de la anidulafungina (DDD de 0,267 a 0,186) y en un 60% el de la caspofungina en el grupo intervenido (DDD de 0,098 a 0,031).

De los azoles, disminuyó el consumo de fluconazol endovenoso (ev) en un 56% (DDD de 1,25 a 0,55) en pro de un incremento en un 60% de la presentación oral (DDD de 0,126 a 0,315) en el grupo intervenido, de igual manera, voriconazol ev experimento un incremento en un 80,5% en su utilización en el grupo intervenido.

Finalmente, en el grupo intervenido se encontró un aumento de un 59,8% en la utilización de anfotericina B liposomal con respecto al grupo pre-intervención (DDD 0,108 a 0,269).

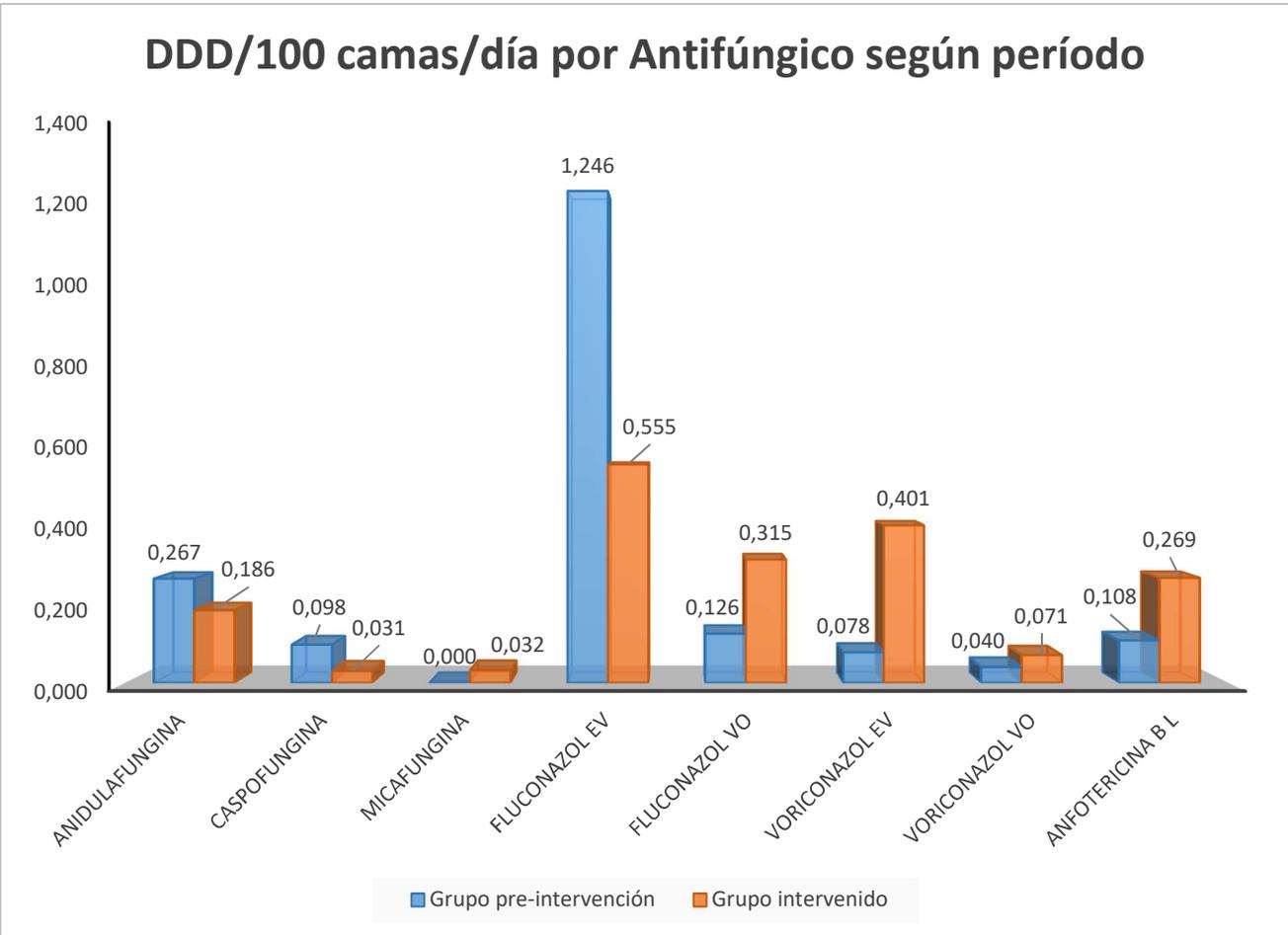


Gráfico 6. Consumo expresado en DDD/100 camas/día por antifúngico

4.6. Evaluación del perfil de resistencia

En el grupo intervenido se le midió susceptibilidad a 6 especies de *Candida spp.* siendo; 2 cepas de *C. parapsilosis* de muestra de punta de catéter y orina, y 4 cepas de *C. albicans* de punta de catéter, liquido peritoneal y tejido de biopsia. Todas las especies analizadas fueron sensibles a todos los antifúngicos.

4.7. Evaluación del fracaso clínico de los pacientes

En el grupo pre-intervención (n=36) y en el grupo intervenido (n=33) hubo 1 fracaso clínico en cada grupo y en ambos casos, se escaló en el tratamiento antifúngico lográndose la mejoría clínica. (2,7% vs 3,0%, p value=1,0).

En el grupo pre-intervención la sospecha de fracaso clínico se dio en una paciente operada de adenocarcinoma túbulo papilar que evolucionó con una mediastinitis por *C. albicans*, dejándose con cobertura antifúngica con fluconazol, llevando 17 días de terapia, la paciente evoluciona subfebril, con aumento de requerimientos de drogas vaso activas y con parámetros inflamatorios elevados, se sospecha de fracaso, cambiándose a terapia con anfotericina B liposomal, tras lo cual paciente evoluciona clínicamente mejor.

En el grupo intervenido, la sospecha de fracaso clínico fue en una paciente operada de cáncer gástrico que evolucionó con una complicación quirúrgica, aislándose *C. albicans* en cultivo de colección, se ajustó tratamiento con anidulafungina, pero llevando 14 días de terapia, la paciente evolucionó con fiebre, taquicardia, taquipnea, y con parámetros inflamatorios estacionarios, se sospechó fracaso, se cambió la terapia a anfotericina B liposomal, evolucionando clínicamente mejor.

Adicionalmente, fallecieron 5 pacientes en el grupo pre-intervención vs 4 pacientes en el grupo intervenido (14% vs 12%, p value=1,0).

En el grupo pre-intervención, de los fallecidos, 3 estaban en tratamiento empírico con antifúngicos por cuadro de shock séptico de foco abdominal con progresión a falla multiorgánica; otro paciente, bajo tratamiento empírico por sospecha de API fallece por progresión de su Linfoma y finalmente; un paciente fallece en tratamiento dirigido por un peritonitis por *C. krusei* sumado a bacteriemia por bacilos Gram negativos que progresó a falla multiorgánica.

Del grupo intervenido, 3 pacientes estaban bajo tratamiento antifúngico dirigido, siendo las principales causas de muerte; El sin posibilidad de resolución quirúrgica, paciente con peritonitis de 4 cuadrantes sin posibilidad de intervención quirúrgica y paciente con ITS asociado a *C. parapsilosis* que ingresa a pabellón falleciendo en la instalación de dispositivo invasor. Finalmente, un paciente estuvo bajo tratamiento empírico por peritonitis, evoluciona con falla multiorgánica y sin posibilidad de resolución quirúrgica.

4.8. Evaluación de los costos en pacientes con sospecha de IFI

En el Gráfico 7, se presenta los costos por DDD de todos los antifúngicos para cada período de estudio en pacientes con sospecha de IFI. El costos por DDD de todos los antifúngicos aumentaron en el grupo intervenido en un 46,4% con respecto al grupo pre-intervención (\$137.392.098 vs \$73.595.109, p value=0,87).

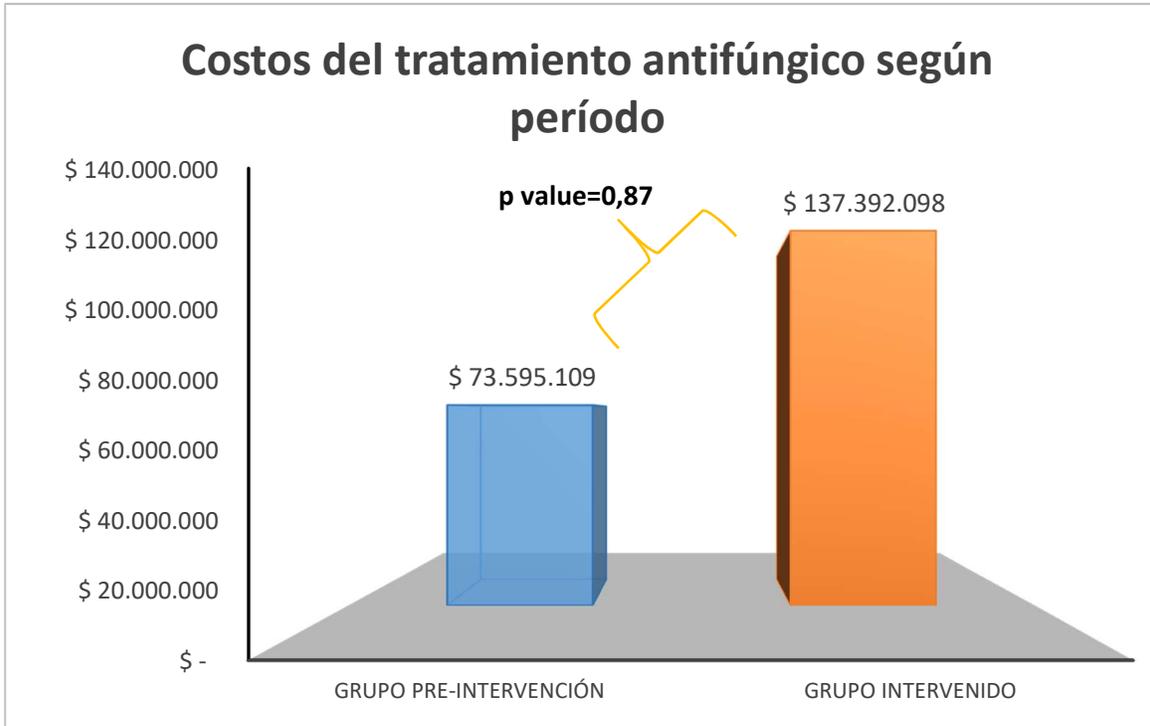


Gráfico 7. Costos totales del tratamiento antifúngicos

Al analizar los costos por antifúngico se encontró que en el grupo intervenido disminuyeron los costos de las equinocandinas, generando un ahorro para la institución en anidulafungina de \$2.944.740 (10,6%) y de caspofungina \$10.324.922 (59,6%). Sin embargo, en este grupo se incrementaron los costos asociados al tratamiento con voriconazol ev en un 85% y de anfotericina B liposomal en un 69,9%, ver Gráfico 8.

Costos por Antifúngico según período

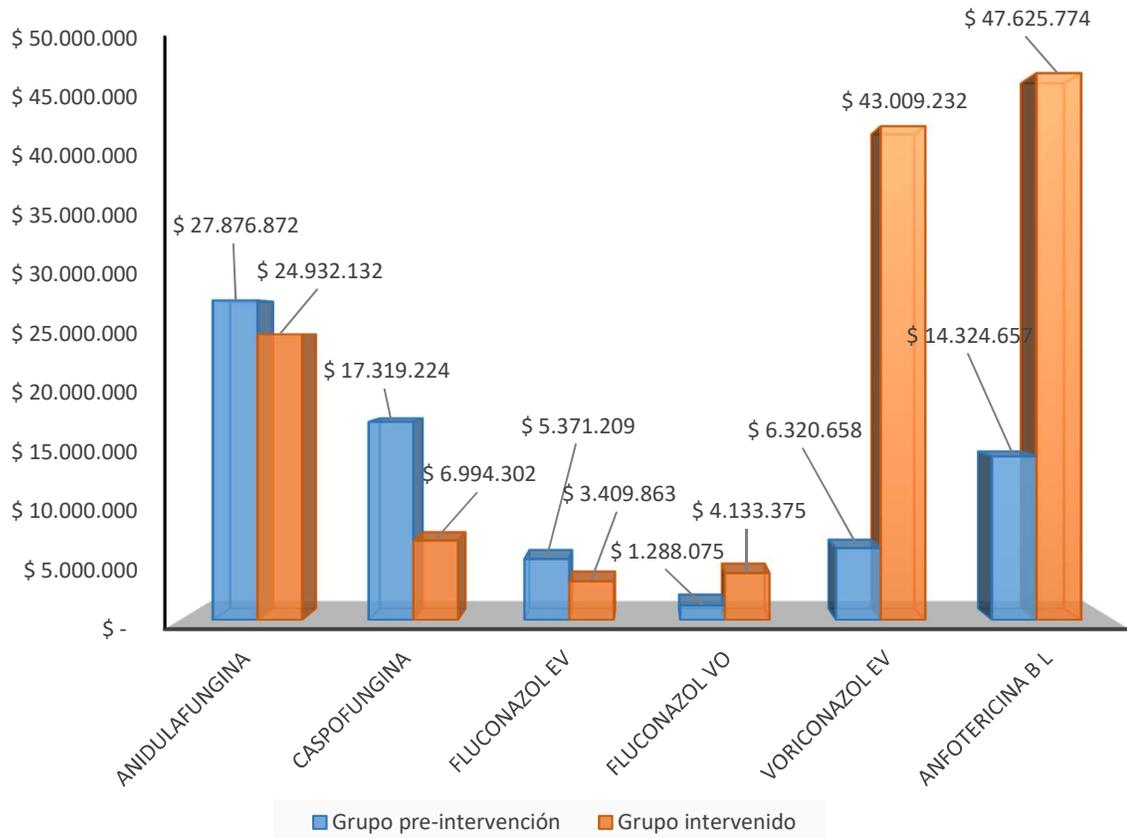


Gráfico 8. Costos totales del tratamiento antifúngicos

V. DISCUSIÓN

Los programas de optimización de antimicrobianos son comúnmente recomendados por la mayoría de las sociedades científicas y están diseñados para; garantizar el óptimo uso de los antimicrobianos, conducir a mejores resultados clínicos, reducir los efectos adversos, la resistencia y los costos⁵⁷.

Nuestro estudio, tuvo como principal objetivo implementar un programa de AS en un hospital universitario de alta complejidad, evaluar su impacto en la calidad de la prescripción de los antifúngicos y a su vez, promover el conocimiento en la optimización de los antifúngicos que no están tan explorados como los de antibióticos.

En relación a la caracterización clínica y demográfica de los pacientes, los grupos fueron comparables, sin embargo, se observaron diferencias significativas en el APACHE score II, siendo más elevado en los pacientes críticos del grupo pre-intervención (23 puntos vs 17 puntos), evidenciándose que estaban más severamente enfermos y, junto a la presencia de factores de riesgo para una IFI, permite explicar la mayor prescripción de equinocandinas en forma empírica en este grupo.

Las guías internacionales recomiendan en pacientes severamente enfermos, iniciar tratamiento empírico con una equinocandina³⁰, siendo principalmente utilizada en nuestro medio la anidulafungina, al no requerir ajuste en disfunción renal o hepática, no presentar metabolización hepática lo que facilita su indicación en pacientes con DHC o trasplantados y al ser la equinocandina con mayor evidencia en este tipo de pacientes.

Además, la mayor indicación de equinocandinas en forma empírica en el grupo pre-intervención puede ser explicada porque frente a la sospecha clínica de una CI, se recomienda el inicio precoz de la terapia antifúngica, ya que con cada día de retraso de la terapia se incrementa la mortalidad, pudiendo llegar hasta un 41% si se instaura después del tercer día⁶⁴.

El promedio de días de tratamiento antifúngico fueron significativamente menores en el grupo pre-intervención (7 días vs 8 días p value=0,005), esto debido a que el tratamiento fue principalmente empírico (62% vs 48%, p value=0,03) y frente a cultivos negativos o a la identificación de otro agente infeccioso, la conducta del equipo fue suspender el tratamiento antifúngico.

Por otro lado, la terapia antifúngica fue significativamente más prolongada en el grupo intervenido, debido a que fue principalmente dirigida, así el promedio de días de tratamiento antifúngico dirigido fue de 14 días vs 10,5 días para el grupo pre-intervención. La principal causa de esto, fue una mayor pesquisa de pacientes con CI y API en el segundo período. Por último, las terapias más extensas en este grupo, conllevaron a mayores estadías hospitalaria significativamente (45 vs 31 días, p value=0,0005).

Pese a que el grupo intervenido tuvo un menor uso de QT (9% vs 33% p value=0,02), las terapias antineoplásicas causaron una mayor aplasia de la médula ósea, conduciendo a una neutropenia profunda (RAN<500) y prolongada (>14 días), y con esto a un mayor riesgo

y diagnóstico de API y una mayor prescripción dirigida de voriconazol (50% VS 10%, p value=0,048).

Al revisar la literatura, estudios extranjeros de Inglaterra y España, muestran una alta prescripción de equinocandinas; 21% de caspofungina, 17% de anidulafungina y de anfotericina B liposomal (26%) y posaconazol (17%)⁵⁷ y voriconazol (35%)⁵⁴, sin embargo, en Chile no se cuenta con muchos estudios en esta materia, pero una investigación realizada en un hospital universitario entre 2001 y 2003, mostró que el fluconazol fue el antifúngico más usado en pacientes con CI (77%), seguido por anfotericina B deoxicolato (26%)⁷ y otro estudio realizado en Valparaíso mostró resultados similares⁶⁵.

En nuestro estudio el principal antifúngico prescrito en el grupo intervenido fue fluconazol, siendo su utilización principalmente dirigida (55%). Este efecto pudo deberse a una mayor proporción de *C. albicans* aislada en este grupo (30/282) en muestras de sangre y orina y por la intervención del equipo de AS, que removió la de-escalación precoz de una equinocandina a fluconazol en, pacientes críticos clínicamente estables con sospecha o documentación de una Candidemia y, en los casos de ITU por *Candida spp.* en donde el azol alcanza una alta concentración.

Adicionalmente, en esta investigación se pudo observar que de las pocas especies identificadas, *Candidas no albicans* fueron las más prevalentes en el grupo pre-intervención (21/212), y la *C. albicans* en el grupo intervenido (30/282). En la investigación realizada por Apisarnthanarak *et al.*, encontraron que *C. albicans* fue la más frecuentemente aislada⁶⁶, pero, Reed *et al.*, encontraron que en el grupo intervenido, *C. parapsilosis* fue la cepa más prevalente⁶². En Chile, los resultados de la vigilancia epidemiológica, entre los años 2015 y 2016, mostraron que *C. albicans* fue la cepa más prevalente (41,7%), seguida por *C. parapsilosis* (36,3%)⁵.

El objetivo de los programas de optimización de antifúngicos es mejorar la prescripción de antifúngico y el diagnóstico de las infecciones fúngicas y la calidad de los cuidados⁶⁷. En este estudio se encontró que la implementación de un programa de AS disminuyó en un 76% la proporción de prescripciones inapropiadas, al ser la proporción de prescripciones inapropiadas en el grupo pre-intervención de 41% y la del grupo intervenido sólo de un 10% (p value=0,0).

Adicionalmente, del análisis multivariado, se pudo determinar que la intervención del equipo de AS, fue la variable que tuvo un efecto en la prescripción inapropiada, siendo ajustada por las otras variables (p value=0,007).

Existen investigaciones que evidencian la importancia y necesidad de implementar programas de optimización de antifúngico, al documentar un 71% de prescripciones inapropiadas basales, siendo reducidas a un 24% en el grupo intervenido con la ayuda de un equipo de AS⁶⁶. Otro estudio documentó un 25% de prescripciones inapropiadas, siendo reducidas a un 15% con un programa de optimización de antifúngicos⁵⁴.

En este trabajo la implementación de un programa de AS, permitió disminuir significativamente la proporción de antifúngicos innecesarios (14%), la elección inapropiada (1%), dosificación incorrecta (15%) y duración inapropiada (4%) en el grupo intervenido.

Estos hallazgos son similares a los encontrados en el estudio de Apisarnthanarak *et al.*, al mostrar que en el grupo intervenido hubo una significativa menor proporción de antifúngicos innecesarios (35%), falta de ajuste de dosis (20%) y duración inapropiada (20%)⁴⁶ con respecto al grupo pre-intervención. Otras investigaciones evidenciaron que los principales problemas fueron; inadecuada duración, inadecuada elección y falta de ajuste al resultados microbiológicos⁵⁷ y antifúngico innecesario⁵⁴.

En este estudio se encontró que en grupo pre-intervención hubo una alta proporción de tratamiento antifúngico innecesario y los errores encontrados fueron; dar tratamiento antifúngico frente a una colonización del tracto urinario por *Candida spp.*, sospechar de una API en pacientes con una neutropenia de reciente instauración y sospechar de una CI en pacientes críticos con insuficientes factores de riesgo y con scores bajos. En el grupo intervenido, la proporción de antifúngicos innecesarios fue significativamente menor, debido a que el equipo de AS evaluó detalladamente la historia y situación clínica del paciente.

Por otra parte, los motivos para una elección inapropiada en el grupo pre-intervención fueron iniciar una equinocandina en ITU por *Candida spp.* susceptible a fluconazol, aun cuando alcanza una baja concentración en la orina; iniciar fluconazol; en pacientes críticos con sospecha de CI con sepsis severa y hemodinamia inestable y en pacientes con antecedentes de uso de azoles en los últimos 3 meses y con colonización por especies de *Candida* no susceptible a este azol, cuando la evidencia apoya fuertemente el inicio precoz de equinocandinas³⁰.

El desconocimiento de la necesidad de dosis de carga de equinocandinas y azoles fue la principal causa de dosificación inapropiada en el grupo pre-intervención, siendo esta fundamental para alcanzar la condición de equilibrio estacionario y de concentración terapéutica óptima, principalmente en pacientes críticos cuyos parámetros farmacocinéticas se encuentran alterados⁶⁸.

Otras causas de dosificación inapropiada en este grupo fueron; desconocimiento de dosificación de equinocandinas en pacientes obesos y dosis de fluconazol en pacientes con IFI por *C. glabrata* y falta de ajuste de dosis en falla renal y en TRRC. Otros estudios, concuerdan con estos hallazgos, encontrándose dosis de mantención de fluconazol <400 mg/d en infección por *C. glabrata* y prescripciones inapropiadas por falta de ajuste de dosis según función renal o hepática o intra o sobre dosificación^{45,49,66}.

El tratamiento antifúngico prolongado fue la principal causa de duración inapropiada en el grupo pre-intervención (4%), sin embargo, el seguimiento estrecho de los pacientes por el equipo de AS, que incluyó la verificación de cada dosis administrada, permitió una duración más apropiada de la terapia en este grupo.

En relación a las interacción farmacológicas de relevancia clínica no hubo diferencia significativa entre los grupos, sin embargo en el grupo pre-intervención se dio una interacción importante entre fluconazol y ciclosporina que llevó a la disminución de la dosis del inmunosupresor y en el grupo intervenido entre rifampicina y caspofungina que generó un aumento de dosis de la equinocandina al observarse en la literatura que dicha interacción aumenta el riesgo de falla de tratamiento^{69,70}.

Por otro lado, en el ajuste microbiológico no hubo diferencia significativa entre los grupos, debido principalmente a que los tratantes en su mayoría siguieron la recomendación del equipo de AS de de-escalar a un antifúngico de menor espectro frente a estabilidad clínica del paciente y a susceptibilidad, sin embargo, en la literatura se evidencia que menos del 40% de los pacientes son de-escalados a fluconazol en infección por *Candida* susceptible a este azol⁵⁴.

Cabe señalar que antes de la implementación del programa de AS, hubo 46% de prescripciones inapropiadas asociadas a fluconazol y con la implementación del programa estas disminuyeron significativamente a sólo un 22% (p value=0,012).

En el consumo total de antifúngicos no se observó una diferencia significativa entre los grupos, siendo la DDD/100camas/día del grupo pre-intervención de 1,84 en comparación a 1,86 del grupo intervenido (p value=0,63), sin embargo, esto contrasta con lo documentado en otros estudios, donde la implementación de un programa de AS disminuyó el consumo de antifúngicos en un 18%, 20% y 71%^{57,71,72}.

El consumo de anidulafungina disminuyó en un 30%, siendo la DDD/100camas/día del grupo pre-intervención de 0,27 vs 0,19 en el grupo intervenido, esto se debió principalmente a la recomendación del equipo de AS de de-escalación de una equinocandina a fluconazol en cepas de *Candida spp.* susceptibles, como se mencionó anteriormente, otros estudios también mostraron una disminución en el consumo de anidulafungina en un 48% y de las equinocandinas en un 11,6%^{54,57}.

El consumo de fluconazol fue mayor en el grupo pre-intervención (1,25 vs 0,87 DDD/100camas/día), debido a que en este grupo hubo una mayor pesquisa de paciente con ITU por *Candida spp.* susceptible a este azol, siendo fluconazol en fármaco de elección en la vía urinaria. Junto a esto en el grupo intervenido en consumo de éste disminuyó en un 30% debido a que, la mayoría de los pacientes iniciaron una equinocandina por gravedad o por antecedentes de uso previo de azoles y frente a estabilidad clínica del paciente y cultivo positivo para una cepa susceptible, de-escalaron a fluconazol.

En cambio en el grupo pre-intervención hubo un mayor consumo por una mayor pesquisa de ITU por *Candida spp.*, cuyo tratamiento de inicio fue fluconazol, sumado a cuadros de EI e infección por CVC tratados en forma prolongada con este azol.

Cabe destacar que en el grupo intervenido, aumentó en un 60% el consumo de fluconazol oral, debido a que el equipo de AS promovió la switch terapia al considerar que el fluconazol tenía una excelente biodisponibilidad (>90%), buena tolerancia y farmacocinética lineal y porque al promover el cambio de vía de administración, se podía en algunos casos, remover la línea arterial, ayudando a prevenir el desarrollo de una infección del torrente sanguíneo⁵⁴.

En este estudio se observó un aumento en el consumo de voriconazol, de 0,08 a 0,40 DDD/100camas/día, esto se debió principalmente a la monitorización de los niveles plasmáticos del fármaco, que conllevó en varios casos a un incremento en la dosis de mantención. Estudios han demostrado que es transcendental monitorizar los niveles de voriconazol, porque tiene una farmacocinética no lineal y una alta variabilidad intra e interindividual y porque sus niveles bajos (<1 µg/mL) se asocia a falla del tratamiento y a una mayor mortalidad⁷³.

La determinación del antígeno de galactomanano es empleado para el diagnóstico y seguimiento de la evolución de los pacientes con API. Este examen no se encuentra disponible en el hospital, por ello la demora en su resultado conllevó a un incremento en el consumo de voriconazol.

Finalmente, el consumo de anfotericina B liposomal se incrementó en un 60% en el grupo intervenido, a causa de; una mayor sospecha clínica de Mucormicosis requiriendo un paciente tratamiento por un mes, un caso de recaída de MC que conllevó a dos ciclos de terapia de inducción, un caso de EI que requirió terapia por 23 días sin posibilidad de abordaje quirúrgico y un caso de sospecha de fracaso clínico que conllevó a escalar en este antifúngico. Cabe señalar que, anfotericina B liposomal es la terapia de elección frente a la sospecha clínica de una Mucormicosis, MC o EI por *Candida spp.*, por ello, hay que considerar que pese a ver un incremento en el consumo, estas prescripciones fueron apropiadas.

De igual manera, un estudio demostró que pese a la implementación de un programa de AS el consumo de anfotericina no disminuyó, siendo la DDD/100camas/día del grupo pre-intervención de 0,22 y de 0,28 en el grupo post intervención⁵⁷.

En nuestro estudio se encontró que todas las cepas de *Candida spp.*, a las que se le midió susceptibilidad fueron sensibles a todos los antifúngicos, lo que es alentador al considerar los perfiles de resistencia en otros países. Adicionalmente, la vigilancia que realizó el ISP concuerda con los resultados de nuestro estudio, al informar que la resistencia a los antifúngicos fue un hallazgo poco frecuente, y se observaron sólo 4/160 cepas de *C. parapsilosis* y 2/35 cepas de *C. glabrata* resistentes a fluconazol⁵.

Cabe señalar, que a los pacientes en que se sospechó fracaso clínico no se les midió susceptibilidad a los antifúngicos, quizás porque; el examen no se encuentra disponible en el HCUCH, su solicitud puede involucrar un mayor trabajo administrativo y hay demora en la obtención del resultado lo que puede hacer más difícil la toma de decisiones clínicas.

Adicionalmente, los expertos recomiendan tomar antifungigrama en caso de aislamiento de *Candida no albicans* en sitio estéril, pacientes en tratamiento que no responden a terapia y pacientes con infección recurrente por *Candida spp.* o con antecedente de tratamiento prolongado con azoles¹⁶.

Se presentaron dos sospechas de fracaso clínico durante el período de estudio, no hubo diferencia significativa entre los grupos y en ambos casos, el tratamiento antifúngico fue apropiado y dirigido. Adicionalmente, no se pudo evaluar el efecto de la intervención del equipo de AS sobre el fracaso clínico, debido a los escasos de eventos.

Junto a esto, tampoco hubo diferencia en la proporción de fallecidos entre ambos grupos (14% vs 12%, p value=1,0), y con la excepción de un paciente, todos recibieron terapia antifúngica apropiada. Este resultado concuerda con otras investigaciones, por ejemplo, Rac *et al.*, mostraron que la mortalidad hospitalaria con la implementación de un programa de optimización de antifúngicos fue 34% vs 31,3%, p value=0,76⁶³ y Valerio *et al.*,

informaron que la implementación de un programa de AS no modificaba la mortalidad asociada a la candidemia (28% en el pre vs 16,4% durante programa AS, p value=0,12).

En esta investigación no hubo diferencia significativa en los costos totales asociado al tratamiento antifúngico entre ambos grupos (p value=0,87), sin embargo, en el grupo intervenido los costos se incrementaron en un 46,4%, debido principalmente al incremento en el consumo de anfotericina B liposomal y voriconazol ev al ser prescritos en forma dirigida y porque son los fármacos de mayor costo, siendo el valor diario en un paciente de peso estándar entre \$600.000 y \$1.600.000 millones de pesos.

Favorablemente, en el grupo intervenido, el costo de la terapia con anidulafungina disminuyó en un 11%, en pro de un incremento en el costo asociado al fluconazol (12%). Ahora, si bien el consumo de fluconazol disminuyó en el 30% en este grupo, el incremento en el costo se debió a que con la implementación del programa de AS, una mayor proporción de pacientes cambiaron de la presentación ev a oral, siendo este último de mayor costo para la institución y para el paciente.

Cabe señalar, que en el grupo pre-intervención hubo 8 pacientes que no requerían iniciar tratamiento antifúngico, lo que se tradujo en un costo innecesario de \$11.730.244 millones de pesos para la institución, por otra parte, con la implementación del programa de AS, los tratamientos innecesarios se redujeron a la mitad, con un costo innecesario de \$2.376.246 millones.

La falta de aleatorización de los pacientes fue una de las limitaciones, sin embargo, la naturaleza de este estudio impedía hacer randomización, al haber sólo un equipo especialista en enfermedad infecciosas.

No se evaluó el conocimiento de los médicos tratantes de los pacientes con sospecha de IFI, ya que una mayor preparación asociada a una mayor experiencia clínica podría haber contribuido a una mejor calidad de la prescripción.

El proyecto fue unicéntrico lo que limita por hacer extrapolación de los resultados a otras instituciones.

Adicionalmente, el tamaño muestral fue acotado lo que impidió poder evaluar adecuadamente el efecto de la intervención del equipo de AS en el fracaso clínico.

Finalmente, la naturaleza de este estudio, al ser una primera parte observacional impidió obtener información sobre monitorización de niveles plasmáticos de voriconazol, antígeno de galactomanano para el diagnóstico y seguimiento de los pacientes con sospecha de API y antifungigramas para especies de *Candida no albicans*.

5.1. PROYECCIONES

El mayor obstáculo en el abordaje de las IFI es la falta de herramientas suficientemente validadas y específicas para poder determinar si estamos frente a una IFI en un paciente crítico con múltiples factores de riesgo. La evaluación de los factores de riesgo, colonización y el uso de sistemas de puntuación como Candida score, sirven de orientación para focalizar la sospecha clínica en grupos de pacientes, pero el problema diagnóstico persiste.

En este contexto la incorporación de biomarcadores significa una oportunidad de mejorar la capacidad diagnóstica y en consecuencia el inicio de la terapia antifúngica en ausencia de confirmación microbiológica⁷⁴.

El β -D-Glucano, es un biomarcador pan fúngico y tiene su mayor utilidad en su alto valor predictivo negativo (cercano al 92%), permitiendo descartar IFI asociada a *Candida spp.* y *Aspergillus spp.* cuando el resultado es negativo y con esto suspender tratamientos antifúngicos empíricos⁷⁴.

Una de las proyecciones de este estudio, es evaluar este programa utilizando como herramienta el β -D-Glucano.

Junto a esto, se esperaría poder implementar la determinación de susceptibilidad a los antifúngicos, para las especies de *C. glabrata* y *C. tropicalis* en muestras estériles y en los casos de infección por *C. albicans* cuando no haya respuesta al tratamiento antifúngico, para de esta forma contribuir a disminuir el consumo de antifúngicos en nuestra institución.

De igual manera, se desearía por implementar la determinación del antígeno de galactomanano para contribuir en el diagnóstico precoz y monitorización de la respuesta clínica al tratamiento e implementar la monitorización de niveles plasmáticos de voriconazol para evaluar la respuesta farmacológica.

Finalmente, se espera poder desarrollar un protocolo institucional de recomendaciones de uso de antifúngicos para las principales IFI.

CONCLUSIONES

Este estudio permitió demostrar que la implementación de un programa de AS mejora la calidad de la prescripción de los antifúngicos, al disminuir significativamente la proporción de prescripciones inapropiadas en el grupo intervenido con sospecha de IFI.

La intervención del equipo de AS permitió mejorar la dosificación del tratamiento, prevenir la duración innecesaria y mejorar la elección de la terapia.

La implementación del programa de AS ayudó a contener el consumo total de los antifúngicos, sin embargo, en la evaluación individual se observó un incremento en el consumo principalmente, en anfotericina B liposomal y voriconazol.

En términos globales, el alto consumo de antifúngicos en nuestra institución es debido a que el cuadro clínico de una IFI es difícil de diferenciar de una infección bacteriana, los cultivos tienen una baja sensibilidad y estas infecciones se asocian a una alta mortalidad, es por ello, que frente a la sospecha clínica de una IFI se inicia precozmente tratamiento antifúngico.

Favorablemente, en nuestra institución las cepas de *Candida spp.* aisladas en el período prospectivo fueron susceptibles a todos los antifúngicos, permitiendo de-escalar a un antifúngico de espectro más reducido y así ayudar a disminuir la presión selectiva.

La tendencia al fracaso clínico no aumentó con la implementación de un programa de AS y la proporción de pacientes fallecidos se mantuvo constante, sin embargo, es fundamental la implementación de programas de optimización de antifúngicos, ya que retrasos en el inicio del tratamiento o inadecuadas dosificaciones se asocian a un mayor riesgo de mortalidad.

El equipo de AS no logró disminuir los costos asociados al tratamiento antifúngico porque el tratamiento fue principalmente dirigido con el uso de antifúngicos de mayor costo para la institución.

Es trascendental seguimiento y evaluación de la terapia por el equipo de AS, ya que al ser un hospital docente, los médicos a cargo de pacientes con sospecha de IFI están en formación, sin un conocimiento profundo y acabado en enfermedades infecciosas.

Finalmente, cabe señalar que es fundamental implementar herramientas que permitan acelerar o descartar el diagnóstico de una IFI, para así contribuir a ajustar de una mejor manera la terapia antifúngica y con ello, disminuir los costos y el riesgo de seleccionar cepas resistentes.

ANEXOS

ANEXO 1: Definiciones

Prescripción: Para efectos de este proyecto se definió como prescripción, a la indicación médica sobre el tratamiento antifúngico realizada por el médico tratante del paciente con sospecha de IFI, obtenida de la ficha clínica TiCares o de la ficha a papel e incluyó los siguientes parámetros; medicamentos, dosis, intervalo de administración, vía de administración, evaluación de interacciones farmacológicas y duración de terapia.

Calidad de la prescripción: Para efectos de este estudio, se consideraron los siguientes parámetros como criterios para una **apropiada prescripción de antifúngico**;

- ✓ Indicación del tratamiento antifúngico,
- ✓ Elección,
- ✓ Dosificación (ajustando según función renal y/o hepática),
- ✓ Vía de administración,
- ✓ Interacciones farmacológicas de relevancia clínica entre el antifúngico con otro(s) medicamento(s) concomitante(s),
- ✓ Duración del tratamiento antifúngico,
- ✓ Escalación o de-escalación según resultados del cultivo y test de susceptibilidad.

Estos criterios se basaron en guías de Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas (IDSA), Sociedad Europea para la Microbiología Clínica y Enfermedades Infecciosas (ESCMID) y por guías locales^{30,75,76}.

Dosis Diaria Definida (DDD): Dosis diaria definida del principio activo usado en un adulto en su principal indicación y en el medio hospitalario se expresa como DDD/100 camas/día⁴⁴.

Perfil de resistencia: Para efectos de este estudio se consideró como la proporción de cepas aisladas de *Candida spp.* con resistencia a algún antifúngico según lo informado en el antifungigrama.

Resistencia antifúngica: se define como el crecimiento del microorganismo infectante o el patógeno es inhibido por una concentración del agente antimicrobiano más alta que el rango observado para cepas silvestres³⁷.

Fracaso clínico: Para este estudio se definió como la elevación de parámetros inflamatorios tales como; Proteína C reactiva (PCR), Procalcitonina (PCT) y leucocitosis, falla multiorgánica y/o empeoramiento de la condición clínica por la infección fúngica, en un paciente con tratamiento antifúngico.

Tratamiento empírico: En *pacientes neutropénicos*, se definió como medicamento antifúngico administrado para el tratamiento de fiebre persistente en casos que el tratamiento antibiótico de amplio espectro no produce resultados microbiológicos positivos. En *pacientes no neutropénicos*, se define como terapia antifúngica iniciada en pacientes críticos con factores de riesgo para CI y sin otra causa conocida de fiebre. Su inicio debe

ser basado en la evaluación de factores de riesgo, biomarcadores de CI, y/o cultivo de sitios no estériles³⁰.

Tratamiento empírico/microbiológico: Cuando el tratamiento comenzó sin identificación de germen causante y durante el transcurso se aisló, el cual podía ser sensible o no.

Tratamiento Dirigido: Se define como infección probada microbiológicamente³⁰.

Prescripción inapropiada: Para efectos de este estudio se definió como prescripción realizada por el médico tratante del paciente con sospecha de IFI la que no coincidió con la recomendación del equipo de Infectología. Estas prescripciones se subdividieron según cada criterio evaluado en:

- ✓ **Antifúngico innecesario:** cuando el paciente no tuvo real necesidad de un tratamiento antifúngico según lo recomendado por el equipo de Infectología.
- ✓ **Elección inapropiada:** cuando el antifúngico indicado no fue el recomendado por el equipo de Infectología
- ✓ **Dosis inapropiada:** cuando la cantidad de antifúngico indicado no fue la recomendada por el equipo Infectología.
- ✓ **Frecuencia inapropiada:** cuando el tiempo de administración entre cada dosis fue distinto al determinado por el equipo de Infectología.
- ✓ **Vía de administración inapropiada:** cuando la vía de administración fuera distinta a la determinada por el equipo de Infectología.
- ✓ **Duración inapropiada:** cuando el tiempo de tratamiento fuera inferior o superior al recomendado por el equipo de Infectología.
- ✓ **Ajuste microbiológico inapropiado:** Cuando no fue ajustado el tratamiento antifúngico según el resultado del test de susceptibilidad y por lo recomendado por el equipo de Infectología.
- ✓ **Interacciones farmacológicas no consideradas:** Cuando no se realizaron ajustes al tratamiento farmacológico debido a interacciones farmacológicas clínicamente relevantes.

Equipo de Infectología: Equipo conformado por: dos médicos especialistas en enfermedades infecciosas, un Químico Farmacéutico especialista en enfermedades infecciosas, un Químico Farmacéutico residente en proceso de formación.

Enfermedad Hematológica: Se consideraron a los pacientes con Leucemia linfoblástica aguda, Leucemia de células del manto, Leucemia mieloide aguda, Mielomas y Linfomas.

Trasplante de Órganos sólidos/ Trasplante Autólogo de Médula Ósea (TOS/TAMO): Se consideraron a los siguientes diagnósticos, trasplante renal, trasplante hepático, trasplante de células madres hematopoyéticas.

Tumor de órganos sólidos: Se incluyeron los siguientes diagnósticos; cáncer de vesícula biliar, tumor sistema nervioso central, cáncer hepático, cáncer del tubo digestivo, entre otros.

Neutropenia: Se consideró recuento absoluto de neutrófilos (RAN) menor a 500 células.

Uso previo de antifúngicos: Se consideró al tratamiento dado dentro de los últimos 3 meses previo al inicio actual.

Uso previo de antibióticos: Se consideró al tratamiento dado dentro de 2 semanas previas al inicio del antifúngico y por más de 7 días.

Dispositivos invasores: Se consideraron el uso de catéter venoso central, catéter de diálisis, drenaje, catéter urinario, ventilación mecánica.

Terapia Reemplazo Renal Continua (TRRC): Se consideró la hemodiálisis continua, hemodiafiltración continua, hemofiltración continua.

Inmunosupresión farmacológica: Uso de corticoides como prednisona >500 mg 15 días previos, metilprednisolona, cortisol, hidrocortisona o uso de tratamiento con tacrolimus, ciclosporina, ciclofosfamida, metotrexato, azatioprina, micofenolato, entre otro.

Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II (APACHE II): es un sistema de valoración pronóstica de mortalidad, que consiste en detectar los trastornos fisiológicos agudos que atentan contra la vida del paciente y se fundamenta en la determinación de las alteraciones de variables fisiológicas y de parámetros de laboratorio, cuya puntuación es un factor predictivo de mortalidad. Aquellos pacientes que presenten al ingreso un APACHE II >14 tendrán más probabilidades de evolucionar hacia el óbito, independientemente el manejo que hayan recibido.

Quimioterapia (QT): Uso de antineoplásicos como; inmunosupresores de células T como tacrolimus, ciclosporina Inhibidores de TNF- α (infiximab), anticuerpos monoclonales (alentuzumab) o análogos de nucleósidos (metotrexato, citarabina) durante los últimos 90 días.

Cirrosis hepática y complicaciones: Definida como daño hepático crónico y complicaciones como; ascitis, hipertensión portal, encefalopatía hepática, varices esofágicas.

Enfermedad Cardiovascular: Considerando los siguientes diagnósticos; insuficiencia mitral, insuficiencia cardiaca, fibrilación auricular, cardiopatía coronaria, accidente cerebro vascular e infarto agudo al miocardio.

Candidiasis Invasora (CI): Comprende 3 entidades candidiasis de tejido profundo sin candidemia, candidemia sin candidiasis de tejido profundo, y candidemia asociada a candidiasis de tejido profundo³⁰.

Endocarditis por *Candida spp.*: Infección de la superficie endocardica del corazón afectando válvulas, prótesis valvular, con cultivo positivo para *Candida spp*³⁰.

ITU por *Candida spp.*: Infección del tracto urinario sintomático con urocultivo positivo para *Candida spp*¹⁵.

Meningitis por *Cryptococcus spp.* (MC): Signos y síntomas de meningitis tales como, cefalea, náuseas, vómitos, alteración de la conciencia, fiebre signos meníngeos, asociado a LCR positivo para *Cryptococcus spp*²³.

Aspergilosis Pulmonar Invasora (API): Presencia de síntomas respiratorios, fiebre, dolor pleurítico, hemoptisis, asociados a nódulos e infiltrados pulmonares con o sin cavitación. El cultivo y la demostración de hifas en el tejido son considerados como diagnóstico de una probada IFI. Otras técnicas no basadas en cultivo es Galactamonano (GM)> 0,8 en LBA⁷⁶.

Score de León: Score utilizado para el diagnóstico precoz de CI en pacientes críticos con factores de riesgo. El score considera 4 variables, sepsis severa, cirugía abdominal, uso de nutrición parenteral y colonización por *Candida spp.*. Con valor puntuación ≥ 3 tienen un mayor riesgo de desarrollar CI^{32,33}.

Score de Sevilla: Score que evalúa el riesgo de CI en pacientes ingresados a UCI, considera:

1.- *Datos microbiológicos* (máximo 4 puntos): Colonización por *Candida* en 3 o más sitios, menor de 3 localizaciones, ausencia de colonización, candiduria $>10^4$ UFC/ml.

2.- *Factores dependientes del huésped* (máximo 8 puntos):

Días de estadía en UCI (mayor a 15 días, de 7-15 días, <7 días)

APACHE al ingreso >15 días

Nutrición parenteral

Antibióticos de amplio espectro >7 días

Cirugía mayor abdominal o pancreatitis

Hemodiálisis o hemodiafiltración continua

Corticoides (prednisona) > 500 mg 15 días previos

Multiinstrumentación (≥ 2 de ellos)

3.- *Estadio clínico del paciente* (máximo 6 puntos): Asintomático, sepsis, sepsis grave, shock séptico, mejoría al retirar un catéter vascular.

Según la escala de valoración, la recomendación es iniciar tratamiento antifúngico empírico en paciente con una puntuación mayor a 12, no emplear tratamiento si la puntuación es inferior a 8, y decidir de forma individualizada si la puntuación está entre 8 y 12 puntos¹⁷.

Cirugía abdominal: Cirugía realizada dentro de los últimos 3 meses.

Colonización por *Candida spp.*: Los sitios de colonización son; aspirado bronquial, orina y tracto digestivo (faringe, frotis rectal, jugo gástrico).

ANEXO 2. Evaluación de la Calidad de la Prescripción

Evaluación de prescripción apropiada por el equipo Antifungal Stewardship (AS):

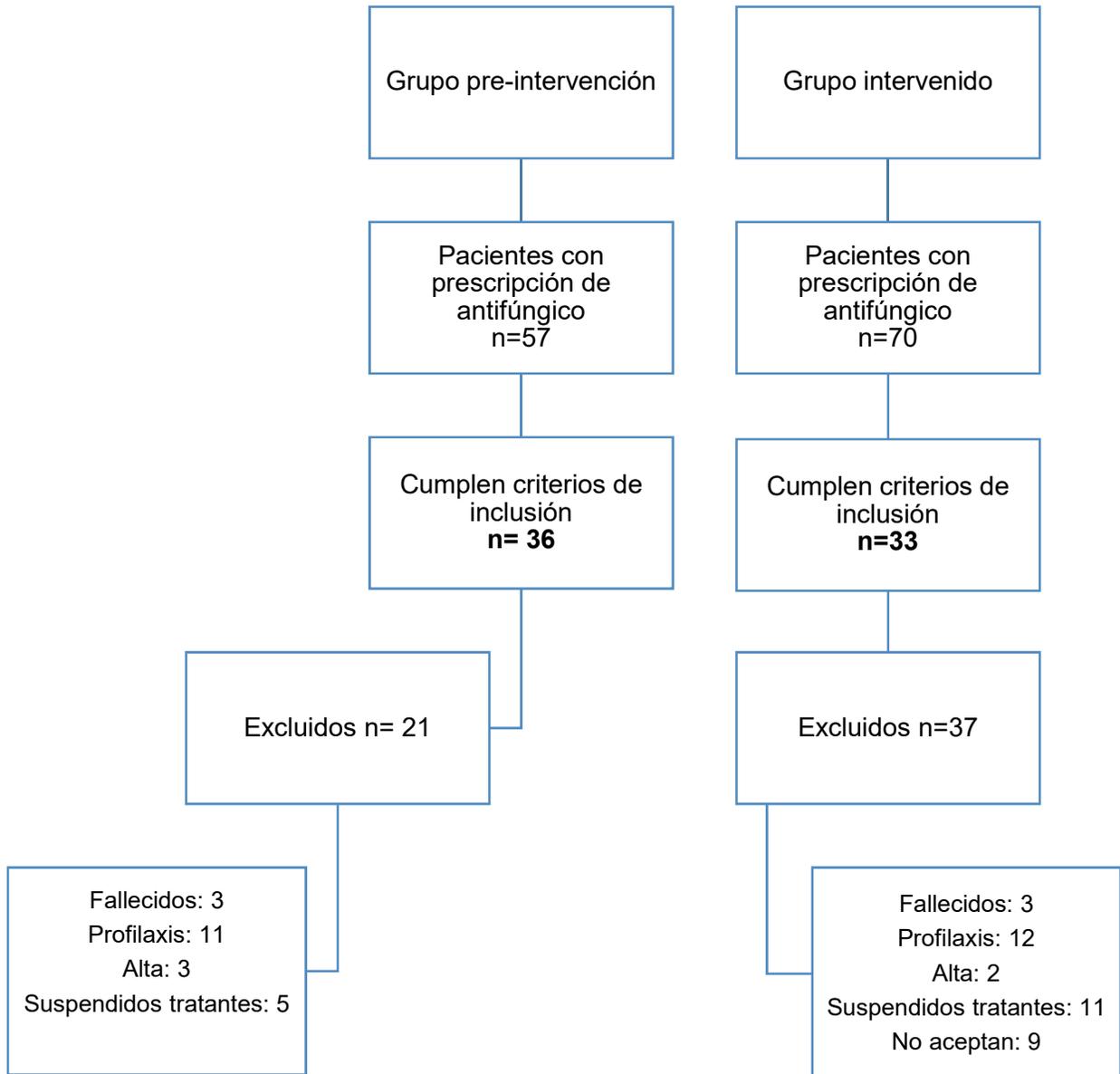
CARACTERÍSTICA	PREGUNTA	EVALUACIÓN N°1			EVALUACIÓN N°2		
INDICACIÓN	¿El paciente necesita el antifúngico?	Sí	No	NA	Sí	No	NA
ELECCIÓN	¿El antifúngico cubre el hongo sospechoso y fue la primera según las guías (o por opinión de expertos)?	Sí	No	NA	Sí	No	NA
DOSIS Y FRECUENCIA	¿Fue la dosis correcta de acuerdo al peso del paciente, función renal y función hepática?	Sí	No	NA	Sí	No	NA
VÍA DE ADMINISTRACIÓN	Fue la ruta ev cambiada a oral cuando fue posible?	Sí	No	NA	Sí	No	NA
DURACIÓN	¿Fue la duración de la terapia correcta según las guías (o por opinión de expertos)?	Sí	No	NA	Sí	No	NA
AJUSTE MICROBIOLÓGICO (DE- ESCALACIÓN)	¿Fue el antifúngico ajustado después del resultado microbiológico (identificación del m.o., test susceptibilidad antifúngico y test indirecto)?	Sí	No	NA	Sí	No	NA
INTERACCIÓN	¿Existen interacción con otros Fármacos de relevancia clínica que implican realizar ajustes?	Sí	No	NA	Sí	No	NA

Evaluación	Prescripción apropiada	Prescripción inapropiada
Evaluación N°1		
Evaluación N°2		

Observaciones Evaluación N°1:

Observaciones Evaluación N° 2:

ANEXO 3. Pacientes incluidos en el estudio



ANEXO 4. Caracterización del tratamiento en pacientes con sospecha de IFI por antifúngico según período.

Antifúngico	Grupo pre-intervención número de prescripciones n, (%)	Grupo intervenido número de prescripciones n, (%)	p value
Anidulafungina			
Empírico	39 (81,2)	16 (61,5)	0,06
Empírico/Microbiológico	3 (6,5)	4 (15,4)	0,24
Dirigido	6 (12,3)	6 (23)	0,24
Caspofungina			
Empírico	13 (100)	8 (100)	-
Empírico/Microbiológico	0	0	-
Dirigido	0	0	-
Micafungina			
Empírico	0	4 (66,7)	-
Empírico/Microbiológico	0	0	-
Dirigido	0	2 (33,3)	-
Fluconazol			
Empírico	16 (35)	19 (37,3)	0,8
Empírico/Microbiológico	3 (6,5)	4 (7,8)	1,0
Dirigido	27 (58)	28 (55)	0,7
Voriconazol			
Empírico	9 (90)	9 (50)	0,048
Empírico/Microbiológico	0	0	-
Dirigido	1 (10)	9 (50)	0,048
Anfotericina B liposomal			
Empírico	0	4 (25)	0,26
Empírico/Microbiológico	0	0	-
Dirigido	8 (100)	12 (75)	0,26

ANEXO 5. Modelo de regresión logística bivariado que evalúa el efecto de la intervención del equipo de AS y otras variables sobre las prescripciones inapropiadas.

Variable	OR (95% CI)	p value
Edad	0,98 (0,97-1,00)	0,24
Sexo	1,63 (0,88-3,04)	0,12
Paciente crítico	0,63 (0,32-1,23)	0,18
Cirugía abdominal	0,58 (0,31-1,08)	0,09
Enfermedad hematológica	172 (0,79-3,73)	0,17
TOS/TAMO	1,01 (0,36-2,87)	0,97
Neutropenia	0,19 (0,02-1,54)	0,12
Tumor de órganos sólidos	0,35 (0,16-0,74)	0,006
Uso previo de antifúngicos	1,27 (0,68-2,35)	0,44
Uso previo de antibióticos	1,45 (0,68-3,09)	0,33
Dispositivos invasores	1,47 (0,38-0,61)	0,38
NPT	1,25 (0,61-2,57)	0,53
TRRC	1,23 (0,53-0,62)	0,54
Inmunosupresión farmacológica	1,45 (0,78-2,68)	0,24
Score León	0,83 (0,64-1,07)	0,16
Score Sevilla	0,96 (0,88-1,05)	0,39
APACHE	1,03 (0,92-1,15)	0,89
Uso de QT	0,76 (0,35-1,61)	0,48
Colonización por <i>Candida spp.</i>	2,76 (1,12-6,80)	0,03
VIH	0,62 (0,19-2,00)	0,43
HTA	0,60 (0,32-1,12)	0,11
ERC	2,87 (1,22-6,72)	0,02
DM	1,44 (0,69-2,97)	0,32
DHC y complicaciones	0,47 (0,14-1,53)	0,22
Enfermedad CV	1,25 (0,51-3,04)	0,62
Shock séptico foco respiratorio	2,95 (0,68-12,6)	0,15
Shock séptico foco abdominal	1,14 (0,59-2,22)	0,68
Shock séptico foco cutáneo	1,46 (0,08-23,8)	0,79
Shock séptico sin foco	1,62 (0,75-3,49)	0,22
Shock séptico foco urinario	1	-
Shock séptico foco catéter	1,46 (0,08-23,8)	0,79
CI	1,18 (0,50-2,74)	0,7
ITS asociado a CVC por <i>Candida spp.</i>	3,01 (0,74-12,1)	0,12
Endocarditis por <i>Candida spp.</i>	2,33 (0,34-15,7)	0,38
ITU por <i>Candida spp.</i>	0,71 (0,30-1,68)	0,45

Meningitis por <i>Cryptococcus spp.</i>	0,67 (0,21-2,18)	0,51
API	1,22 (9,58-2,54)	0,60
Sospecha de Mucormicosis	1,19 (0,14-10,4)	0,87
Días de hospitalización	1,00 (0,99-1,00)	0,28
Días de hospitalización previo antifúngico	1,00 (0,99-1,00)	0,33
Días de tratamiento antifúngico	0,97 (0,92-1,03)	0,38

TOS/TAMO: Trasplante de Órganos Sólidos/Trasplante Autólogo de Médula Ósea, TOS: Tumor de Órganos Sólidos, NPT: Nutrición Parenteral Total, TRRC: Terapia de Reemplazo Renal Continua, APACHE: Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II, VIH: Virus Inmunodeficiencia Humana, Hipertensión Arterial; DM: Diabetes Mellitus, ERC: Enfermedad Renal Crónica, DHC: Daño Hepático Crónico, CV: Cardiovascular, CI: Candidiasis Invasora, ITS: Infección del Torrente Sanguíneo, ITU: Infección del Tracto Urinario, API: Aspergilosis Pulmonar Invasora.

BIBLIOGRAFÍA

1. Yapar N. Epidemiology and risk factors for invasive candidiasis. *Ther Clin Risk Manag.* 2014;10(1):95-105. doi:10.2147/TCRM.S40160
2. Tortorano AM, Dho G, Prigitano A, et al. Invasive fungal infections in the intensive care unit: a multicentre, prospective, observational study in Italy (2006–2008). 2011:73-79. doi:10.1111/j.1439-0507.2011.02044.x
3. Bongomin F, Gago S, Oladele R, Denning D. Global and Multi-National Prevalence of Fungal Diseases—Estimate Precision. *J Fungi.* 2017;3(4):57. doi:10.3390/jof3040057
4. Montagna MT, Caggiano G, Lovero G, et al. Epidemiology of invasive fungal infections in the intensive care unit : results of a multicenter Italian survey (AURORA Project). 2013:645-653. doi:10.1007/s15010-013-0432-0
5. Salud M De. Resultados de Vigilancia de Laboratorio Candidemia 2015-2016. 2017;7.
6. Lamoth F, Lockhart SR, Berkow EL, Calandra T. Changes in the epidemiological landscape of invasive candidiasis. *J Antimicrob Chemother.* 2018;73(January):i4-i13. doi:10.1093/jac/dkx444
7. H MCA, S AA, D AMG, et al. Artículo Original una donación del laboratorio Pfizer Artículo Original. 2011;28(2):118-122.
8. Gregg KS, Kauffman CA. Invasive Aspergillosis : Epidemiology , Clinical Aspects , and Treatment. 2015:662-672.
9. Dragonetti G, Criscuolo M, Fianchi L, Pagano L. Invasive aspergillosis in acute myeloid leukemia: Are we making progress in reducing mortality? *Med Mycol.* 2017;55(1):82-86. doi:10.1093/mmy/myw114
10. Koehler P, Hamprecht A, Bader O, et al. Epidemiology of invasive aspergillosis and azole resistance in patients with acute leukaemia: the SEPIA Study. *Int J Antimicrob Agents.* 2017;49(2):218-223. doi:10.1016/j.ijantimicag.2016.10.019
11. B RR, L GF, D AMG, et al. Enfermedad fúngica invasora en pacientes hematológicos y receptores de trasplante de precursores hematopoyéticos bajo la perspectiva de los criterios diagnósticos EORTC/MSG. 2009;26(3):212-219.
12. Diagnosis THE, Cryptococcal MOF, Adults DINH. *The Diagnosis, Prevention and Management of Cryptococcal Disease in Hiv-Infected Adults, Adolescents and Children.*; 2018.
13. Rajasingham R, Smith RM, Park BJ, et al. HHS Public Access. 2018;17(8):873-881. doi:10.1016/S1473-3099(17)30243-8.Global
14. Ramírez BC, Vega YC, Shepherd BE, et al. International Journal of Infectious Diseases Outcomes of HIV-positive patients with cryptococcal meningitis in the Americas. 2018;63(2017):57-63. doi:10.1016/j.ijid.2017.08.004
15. Perfect JR, Dismukes WE, Dromer F, et al. Clinical Practice Guidelines for the Management of Cryptococcal Disease : 2010 Update by the Infectious Diseases

Society of America. 2010;50:291-322. doi:10.1086/649858

16. Tobar E, Silva F, Olivares R, Gaete P, Luppi M. Candidiasis invasora en el paciente crítico adulto. *Rev Chil Infectología*. 2011;28(1):41-49. doi:http://dx.doi.org/10.4067/S0716-10182011000100008
17. Garnacho Montero J, León Gil C. Resumen de las recomendaciones terapéuticas para infecciones fúngicas en el paciente crítico no neutropénico: Una visión multidisciplinar. *Farm Hosp*. 2005;29(4):283-289. doi:10.1016/S1130-6343(05)73677-1
18. Wisplinghoff H, Bischoff T, Tallent SM, Seifert H, Wenzel RP, Edmond MB. Nosocomial bloodstream infections in US hospitals: analysis of 24,179 cases from a prospective nationwide surveillance study. *Clin Infect Dis*. 2004;39(3):309-317. doi:10.1086/421946
19. Nucci M, Queiroz-Telles F, Alvarado-Matute T, et al. Epidemiology of Candidemia in Latin America: A Laboratory-Based Survey. *PLoS One*. 2013;8(3). doi:10.1371/journal.pone.0059373
20. Fortún J, Meije Y, Fresco G, Moreno S. Aspergilosis. Formas clínicas y tratamiento. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2012;30(4):201-208. doi:10.1016/j.eimc.2011.12.005
21. Webb BJ, Ferraro JP, Rea S, Kaufusi S, Goodman BE, Spalding J. Open Forum Infectious Diseases ® Epidemiology and Clinical Features of Invasive Fungal Infection in a US Health Care Network. 2015:2-9. doi:10.1093/ofid/ofy187
22. Alvarez Duarte E, Denning DW. Serious fungal infections in Chile. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2017;36(6):983-986. doi:10.1007/s10096-017-2925-8
23. Williamson PR, Jarvis JN, Panackal AA, Fisher MC. and therapy. *Nat Publ Gr*. 2016. doi:10.1038/nrneurol.2016.167
24. Cryptococcus W. Cryptococcus : Screening for Opportunistic Infection among People Living with HIV / AIDS Cryptococcal Infection.
25. Press D. Cryptococcal meningitis : epidemiology and therapeutic options. 2014:169-182.
26. Chowdhary A, Sharma C, Meis JF. Azole-Resistant Aspergillosis : Epidemiology , Molecular Mechanisms , and Treatment. 2017;216(Suppl 3). doi:10.1093/infdis/jix210
27. Fica A, Soto A, P JD, Pinilla J. Criptococosis en pacientes inmunosuprimidos sin infección por VIH/SIDA: un nuevo problema clínico en Chile. :73-79.
28. Petrikkos G, Skiada A, Lortholary O, Roilides E, Walsh TJ, Kontoyiannis DP. Epidemiology and clinical manifestations of mucormycosis. *Clin Infect Dis*. 2012;54(SUPPL. 1):23-34. doi:10.1093/cid/cir866
29. Bassetti M, Peghin M, Vena A. Challenges and Solution of Invasive Aspergillosis in Non-neutropenic Patients: A Review. *Infect Dis Ther*. 2018;7(1):17-27. doi:10.1007/s40121-017-0183-9
30. Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2015;62(4):e1-e50. doi:10.1093/cid/civ933

31. Kullberg BJ, Arendrup MC. Invasive Candidiasis. *N Engl J Med*. 2015;373(15):1445-1456. doi:10.1056/NEJMra1315399
32. León C, Ruiz-Santana S, Saavedra P, et al. Usefulness of the “candida score” for discriminating between Candida colonization and invasive candidiasis in non-neutropenic critically ill patients: A prospective multicenter study. *Crit Care Med*. 2009;37(5):1624-1633. doi:10.1097/CCM.0b013e31819daa14
33. Garnacho-Montero J, Díaz-Martín A, Ruiz-Pérez De Piappón M, García-Cabrera E. Infección fúngica invasiva en los pacientes ingresados en las áreas de críticos. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2012;30(6):338-343. doi:10.1016/j.eimc.2012.02.011
34. Cao JH, Li GH. Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) C. *Chinese J Infect Chemother*. 2008;8(5):321-324. doi:10.1086/588660
35. Patterson TF, Thompson GR, Denning DW, et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of aspergillosis: 2016 update by the infectious diseases society of America. *Clin Infect Dis*. 2016;63(4):e1-e60. doi:10.1093/cid/ciw326
36. Update M. Cryptococcal Meningitis: Diagnosis and Management Update. 2016;2(2):90-99. doi:10.1007/s40475-015-0046-y.Cryptococcal
37. Pfaller MA, Castanheira M, Lockhart SR, Ahlquist AM, Messer SA, Jones RN. Frequency of decreased susceptibility and resistance to echinocandins among fluconazole-resistant bloodstream isolates of *Candida glabrata*. *J Clin Microbiol*. 2012;50(4):1199-1203. doi:10.1128/JCM.06112-11
38. Shah DN, Yau R, Lasco TM, et al. Impact of prior inappropriate fluconazole dosing on isolation of fluconazole-nonsusceptible *Candida* species in hospitalized patients with candidemia. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012;56(6):3239-3243. doi:10.1128/AAC.00019-12
39. Busca A, Tortorano AM, Pagano L. Reviewing the importance and evolution of fungal infections and potential antifungal resistance in haematological patients. *J Glob Antimicrob Resist*. 2015;3(4):237-241. doi:10.1016/j.jgar.2015.09.002
40. Pham CD, Iqbal N, Bolden CB, et al. Role of FKS mutations in *Candida glabrata*: MIC values, echinocandin resistance, and multidrug resistance. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014;58(8):4690-4696. doi:10.1128/AAC.03255-14
41. Pfaller MA, Castanheira M. Nosocomial candidiasis: Antifungal stewardship and the importance of rapid diagnosis. *Med Mycol*. 2016;54(1):1-22. doi:10.1093/mmy/myv076
42. Centro CDS. Estrategia mundial de la OMS para contener la resistencia a los antimicrobianos de la OMS para contener la resistencia a los antimicrobianos. 2001.
43. Figueras A, Vallano A NE. Fundamentos metodológicos de los EUM: una aproximación práctica para estudios en ámbito hospitalario. *Jama*. 2003:1-39.
44. Álvarez Luna F. Farmacoepidemiología . Estudios de Utilización de Medicamentos . Parte I: Concepto y metodología and methodology. *Seguim Farm*. 2004;2(3):129-

45. Nivoix Y, Launoy A, Lutun P, et al. Adherence to recommendations for the use of antifungal agents in a tertiary care hospital. *J Antimicrob Chemother.* 2012;67(10):2506-2513. doi:10.1093/jac/dks256
46. Apisarnthanarak A, Yatraserit A, Mundy LM. Impact of education and an antifungal stewardship program for candidiasis at a Thai tertiary care center. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2010;31(7):722-727. doi:10.1086/653616
47. Zilberberg MD, Kollef MH, Arnold H, et al. Inappropriate empiric antifungal therapy for candidemia in the ICU and hospital resource utilization : a retrospective cohort study. 2010.
48. Juan RS, Lizasoain M, Catala M. A non-compulsory stewardship programme for the management of antifungals in a university-affiliated hospital. 2012. doi:10.1111/j.1469-0691.2012.03891.x
49. Valerio M, Rodriguez-Gonzalez CG, Muñoz P, et al. Evaluation of antifungal use in a tertiary care institution: Antifungal stewardship urgently needed. *J Antimicrob Chemother.* 2014;69(7):1993-1999. doi:10.1093/jac/dku053
50. Olaechea-Astigarraga PM, Álvarez-Lerma F, Palomar-Martínez M, et al. Evolución del consumo de antifúngicos en pacientes críticos. Estudio multicéntrico observacional, 2006-2010. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2012;30(8):435-440. doi:10.1016/j.eimc.2012.02.006
51. Gross BN, Steib M, Winfried B, et al. Hospital use of systemic antifungal drugs : a multi - center surveillance update from Germany. 2015. doi:10.1007/s15010-015-0742-5
52. Barraza M, Barnafi N, Ortiz G, et al. Evaluación de la indicación, consumo y costos de antifúngicos en un hospital pediátrico de Chile. 2016:351-357.
53. Raymond S, Henon T, Grenouillet F, et al. Audit clinique des prescriptions d'antifongiques systémiques coûteux au centre hospitalier universitaire de Besançon. *Médecine Mal Infect.* 2009;39(2):125-132. doi:10.1016/j.medmal.2008.09.028
54. Ramos A, Pérez-Velilla C, Asensio A, et al. Antifungal stewardship in a tertiary hospital. *Rev Iberoam Micol.* 2015;32(4):209-213. doi:10.1016/j.riam.2014.11.006
55. Agrawal S, Barnes R, Brüggemann RJ, Rautemaa-Richardson R, Warris A. The role of the multidisciplinary team in antifungal stewardship. *J Antimicrob Chemother.* 2016;71:ii37-ii42. doi:10.1093/jac/dkw395
56. Dellit TH, Owens RC, MCGowan JE, et al. Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America Guidelines for Developing an Institutional Program to Enhance Antimicrobial Stewardship. 2007;44:159-177.
57. Valerio M, Muñoz P, Rodríguez CG, et al. Antifungal stewardship in a tertiary-care institution: A bedside intervention. *Clin Microbiol Infect.* 2015;21(5):492.e1-492.e9. doi:10.1016/j.cmi.2015.01.013
58. Guarascio AJ, Slain D, McKnight R, et al. A matched-control evaluation of an antifungal bundle in the intensive care unit at a university teaching hospital. *Int J Clin*

Pharm. 2013;35(1):145-148. doi:10.1007/s11096-012-9712-5

59. Micallef C, Aliyu SH, Santos R, Brown NM, Rosembert D, Enoch DA. Introduction of an antifungal stewardship programme targeting high-cost antifungals at a tertiary hospital in Cambridge, England. *J Antimicrob Chemother.* 2014;70(6):1908-1911. doi:10.1093/jac/dkv040
60. Mondain V, Lieutier F, Hasseine L, et al. A 6-year antifungal stewardship programme in a teaching hospital. *Infection.* 2013;41(3):621-628. doi:10.1007/s15010-013-0431-1
61. Antworth A, Collins CD, Kunapuli A, et al. Impact of an antimicrobial stewardship program comprehensive care bundle on management of candidemia. *Pharmacotherapy.* 2013;33(2):137-143. doi:10.1002/phar.1186
62. Reed EE, West JE, Keating EA, et al. Improving the management of candidemia through antimicrobial stewardship interventions. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2014;78(2):157-161. doi:10.1016/j.diagmicrobio.2013.11.012
63. Rac H, Wagner JL, King ST, Barber KE, Stover KR. Impact of an antifungal stewardship intervention on optimization of candidemia management. 2018:3-10. doi:10.1177/https
64. Garey KW, Rege M, Pai MP, et al. Time to initiation of fluconazole therapy impacts mortality in patients with candidemia: a multi-institutional study. *Clin Infect Dis.* 2006;43(May):25-31. doi:10.1016/S0734-3299(08)70306-X
65. Cruz Ch R, Piontelli L E. Enfermedad fúngica invasora en pacientes de cinco hospitales de la Región de Valparaíso, Chile: 2004 a 2009. *Rev Chil infectología.* 2011;28(2):123-129. doi:10.4067/S0716-10182011000200004
66. Apisarnthanarak A, Yatraserit A, Mundy LM. Impact of Education and an Antifungal Stewardship Program for Candidiasis at a Thai Tertiary Care Center. 2014;31(7):722-727. doi:10.1086/653616
67. Valerio M, Mu??oz P, Rodr??iguez-Gonz??lez C, Sanjurjo M, Guinea J, Bouza E. Training should be the first step toward an antifungal stewardship program. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2015;33(4):221-227. doi:10.1016/j.eimc.2014.04.016
68. Mouton JW, Verweij PE, Jm R. Therapeutic drug monitoring of voriconazole and posaconazole for invasive aspergillosis. 2013:931-941.
69. Lewis RE. Current Concepts in Antifungal Pharmacology. 2011:805-817. doi:10.4065/mcp.2011.0247
70. Bellmann R, Smuszkiewicz P. Pharmacokinetics of antifungal drugs: practical implications for optimized treatment of patients. *Infection.* 2017;45(6):737-779. doi:10.1007/s15010-017-1042-z
71. Standiford HC, Chan S, Tripoli M, et al. Antimicrobial Stewardship at a Large Tertiary Care Academic Medical Center : Cost Analysis Before , During , and After a 7-Year Program. 2014;33(4). doi:10.1086/664909
72. Cook PP, Gooch M. International Journal of Antimicrobial Agents Long-term effects of an antimicrobial stewardship programme at a tertiary-care teaching hospital. *Int J Antimicrob Agents.* 2015;45(3):262-267. doi:10.1016/j.ijantimicag.2014.11.006

73. Ashbee HR, Barnes RA, Johnson EM, Richardson MD, Gorton R, Hope WW. Therapeutic drug monitoring (TDM) of antifungal agents: guidelines from the British Society for Medical Mycology. 2014;(December 2013):1162-1176. doi:10.1093/jac/dkt508
74. Donato L, González T, Canales M, Legarraga P, García P. Evaluación del rendimiento de 1,3-β-d-glucano como apoyo diagnóstico de infecciones invasoras por. 2017;34(4):340-346.
75. Patterson TF, Thompson GR, Denning DW, et al. Executive summary: Practice guidelines for the diagnosis and management of aspergillosis: 2016 update by the infectious diseases society of America. *Clin Infect Dis*. 2016;63(4):433-442. doi:10.1093/cid/ciw444
76. Ullmann AJ, Aguado JM, Arikan-Akdagli S, et al. Diagnosis and management of Aspergillus diseases: executive summary of the 2017 ESCMID-ECMM-ERS guideline. *Clin Microbiol Infect*. 2018;24:e1-e38. doi:10.1016/j.cmi.2018.01.002