

**ESTUDIO DE UTILIZACIÓN  
DE ANTIFÚNGICOS EN ESPAÑA**

## Indice

<b>INDICE</b>	<b>2</b>
<b>JUSTIFICACIÓN</b>	<b>3</b>
<b>OBJETIVOS</b>	<b>4</b>
<u>PRIMARIO</u>	<b>4</b>
<u>SECUNDARIO</u>	<b>4</b>
<b>METODOLOGÍA DEL ESTUDIO</b>	<b>4</b>
<u>DISEÑO DEL ESTUDIO</u>	<b>4</b>
<b>CENTROS PARTICIPANTES</b>	<b>5</b>
<b>ESTIMACIÓN DEL NÚMERO DE PRESCRIPCIONES NECESARIAS Y TIEMPO DE OBSERVACIÓN</b>	<b>5</b>
<b>SELECCIÓN DE PACIENTES</b>	<b>5</b>
<u>CRITERIOS DE INCLUSIÓN</u>	<b>5</b>
<u>GRUPOS EN ESTUDIO</u>	<b>5</b>
<b>VARIABLES</b>	<b>6</b>
<u>VARIABLES DEMOGRÁFICAS</u>	<b>6</b>
<u>VARIABLES CLÍNICAS</u>	<b>6</b>
<b>EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD</b>	<b>9</b>
<b>CONSIDERACIONES PRÁCTICAS</b>	<b>11</b>
<b>ANÁLISIS ESTADÍSTICO</b>	<b>11</b>
<b>REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b>	<b>12</b>
<b>ANEXO I</b>	
<b>CLASIFICACION DE LAS INFECCIONES FUNGICAS</b>	<b>13</b>

## Justificación

La infección fúngica sistémica sigue siendo, hoy por hoy, la enfermedad infecciosa que produce mayor tasa de mortalidad (1). Su incidencia se ha incrementado en los últimos años debido, básicamente, al incremento del uso de fármacos inmunosupresores, al espectacular incremento del número de trasplantes de órganos, a la epidemia de SIDA, al tratamiento más agresivo de la enfermedad hematológica maligna (con mayores tasas de granulocitopenia), al creciente uso de catéteres intravenosos centrales y a la mayor administración de alimentación parenteral (2).

Hasta no hace mucho, la única alternativa terapéutica disponible para tratar las infecciones fúngicas sistémicas graves era la anfotericina B. La anfotericina produce toxicidad renal en prácticamente todos los pacientes que la reciben, por lo que el deterioro de la función renal es un factor que limita la administración de anfotericina.

Para reducir este efecto y así evitar tener que suspender el tratamiento con anfotericina, distintas compañías desarrollaron formulaciones liposomales de anfotericina B, con menor nefrotoxicidad, y que prácticamente han desplazado a la anfotericina B clásica.

Posteriormente el CPMP autorizó la comercialización de dos nuevos antifúngicos, voriconazol y caspofungina.

Teniendo en cuenta que este tipo de infecciones presenta cada vez una mayor incidencia en los pacientes hospitalarios y la elevada morbi-mortalidad de estos cuadros, sería de gran utilidad conocer el patrón de prescripción de estos fármacos: principio activo, indicación, dosis y esquema terapéutico, con la finalidad de establecer si estos medicamentos se emplean de forma racional.

Por otra parte ya que el tratamiento de las infecciones fúngicas sistémicas genera un importante consumo de recursos, sería deseable disponer de datos de nuestro país sobre la eficiencia de cada alternativa existente para su tratamiento en la práctica clínica real.

## **Objetivos**

### Primario

Describir el patrón de prescripción de anfotericina B, voriconazol y caspofungina en diversos hospitales de nuestro país.

### Secundario

Efectuar un análisis coste-efectividad con el fin de conocer la eficiencia de cada una de las alternativas empleadas en el tratamiento de las infecciones fúngicas sistémicas en las indicaciones autorizadas.

## **Metodología del estudio**

Para la consecución del objetivo primario, se realizará un estudio de utilización de medicamentos.

Para la consecución del objetivo secundario se realizará un subestudio farmacoeconómico.

### Diseño del estudio

Estudio de utilización de medicamentos, descriptivo y prospectivo.

Cada centro establecerá las medidas adecuadas para detectar las prescripciones que se realicen en cualquier servicio del hospital de cada uno de los fármacos en estudio. Una vez detectada la prescripción, el responsable de cada centro o el colaborador designado por él, revisará la historia clínica del paciente al que se le ha prescrito la medicación en estudio, con el fin de obtener los datos necesarios y cumplimentar el cuaderno de recogida de datos (CRD).

Cada prescripción de un nuevo antifúngico aun mismo paciente se considerará un nuevo caso y se rellenará un nuevo CRD

Es deseable que la revisión de la historia clínica del paciente se produzca durante el ingreso hospitalario del paciente, y no a posteriori, para permitir la comprobación de los datos y la recogida de datos ausentes.

### **Centros participantes**

Hospital Puerta de Hierro

Hospital Clínic de Barcelona

Hospital Clínico San Carlos

Hospital Valdecilla

*A añadir resto de centros que quieran participar*

### **Estimación del número de prescripciones necesarias y tiempo de observación**

*Por determinar en función del número final de centros participantes*

### **Selección de pacientes**

#### Criterios de inclusión

Deberán ser incluidos en el estudio todos los pacientes que reciban alguno de los tres fármacos del estudio, independientemente de su edad, sexo, motivo de la prescripción, dosis recibida, duración del tratamiento, duración de la hospitalización, o de la administración concomitante de otros fármacos.

En el estudio farmacoeconómico, los criterios de inclusión serán más restrictivos (Anexo I)

#### Grupos en estudio

Existirán 4 grupos en evaluación:

- a) pacientes que reciban anfotericina B convencional
- b) pacientes que reciban anfotericina B liposomal o complejo lipídico de anfotericina B o complejo de anfotericina B con el sulfato sódico de colesteroilo.
- c) pacientes que reciban voriconazol
- d) pacientes que reciban caspofungina

## Variables

### Variables demográficas

Edad, sexo, raza, centro, peso y servicio donde se prescribe

### Variables clínicas

**Principio activo:** principio activo prescrito, especialidad farmacéutica, dosis, intervalo interdosis, duración del tratamiento, retirada (por resolución, falta de eficacia o por reacciones adversas).

### **Diagnóstico clínico de infección fúngica**

Se clasificará la infección como probada, posible o probable según los criterios establecidos en el anexo I (Richardson, Kokki, 2001)

### **Tratamientos concomitantes**

Antibióticos: principio activo, dosis, duración del tratamiento

Inmunosupresores: principio activo, dosis, duración del tratamiento

Antifúngicos: principio activo, dosis, duración del tratamiento

### **Tratamientos previos**

Antibióticos: principio activo, dosis, duración del tratamiento

Inmunosupresores: principio activo, dosis, duración del tratamiento

Antifúngicos: principio activo, dosis, duración del tratamiento, motivo de la retirada (no respuesta, intolerancia)

### **Patologías concomitantes**

### **Función renal en el momento de la prescripción**

Aclaramiento de creatinina o creatinina sérica

### **Adecuación a las indicaciones autorizadas para cada producto**

### **Indicación terapéutica:**

Para anfotericina clásica (FUNGIZONA®, ANFOTERICINA B COMBINO P®)

- Tratamiento de pacientes con infecciones fúngicas progresivas de potencial riesgo vital. Este medicamento no debe utilizarse para tratar infecciones fúngicas no invasivas.
- Tratamiento específico de las infecciones fúngicas de potencial riesgo vital causadas por especies sensibles de los géneros: Aspergillus, Blastomyces, Candida, Coccidioides, Cryptococcus, Histoplasma, los agentes de la

mucormicosis incluyendo las especies sensibles de los géneros Absidia, Mucor y Rhizopus y aquellas especies sensibles de los géneros de Conidiobolus y Basiodiobolus y Sporothrix.

- Anfotericina B puede ser útil en el tratamiento de la leishmaniosis mucocutánea americana, pero no es de elección como terapia inicial.
- Anfotericina B puede administrarse en pacientes inmunocomprometidos con fiebre persistente en los que ha fracasado la terapia con los antibacterianos apropiados.

Para anfotericina B liposómica (AMBISOME®):

- Tratamiento específico de micosis sistémicas graves.
- Tratamiento empírico de las micosis en pacientes con neutropenia grave, a consecuencia de patologías hematológicas malignas o por el uso de fármacos citotóxicos o inmunosupresores.
- Leishmaniasis visceral en inmunocompetentes e inmunodeprimidos que no hayan respondido a antimoniales ni a anfotericina B convencional.

Para anfotericina B complejo lipídico (ABELCET®):

- Tratamiento de candidiasis invasiva grave.
- Tratamiento de las micosis sistémicas graves en pacientes que no han respondido al tratamiento con anfotericina B convencional o con otros agentes antifúngicos sistémicos, en aquellos pacientes con insuficiencia renal u otras contraindicaciones al uso de anfotericina B convencional, o en pacientes que han desarrollado nefrotoxicidad debido a la anfotericina B.

Para Anfotericina B complejo con el sulfato sódico de colesteroilo (AMPHOCIL):

- Tratamiento de aspergilosis invasiva en pacientes con insuficiencia renal o toxicidad inaceptable lo que impide el uso de Anfotericina B en dosis efectivas y en pacientes donde el anterior tratamiento sistémico antifúngico ha fallado.

Para voriconazol (VFEND®) :

- Tratamiento de aspergilosis invasiva.
- Tratamiento de infecciones por *Candida* invasivas graves resistentes a fluconazol

- Tratamiento de infecciones fúngicas graves causadas por *Scedosporium spp* y *Fusarium*

Para caspofungina (CASPOFUNGIN MSD®):

- Tratamiento de aspergilosis invasiva en pacientes adultos refractarios o que no toleran anfotericina B, formulaciones liposomales o anfotericina B y/o itraconazol

**Respuesta al tratamiento:**

**Clínica**

**CURACIÓN.** Resolución de los signos y síntomas de la infección producida por hongos, sin que se manifiesten signos y síntomas nuevos asociados con la infección original.

**MEJORIA.** Disminución significativa de los signos y síntomas de la infección fúngica, pero sin que el paciente llegue a alcanzar la situación clínica previa a la infección y sin que se observe agravamiento o aparición de síntomas y signos nuevos asociados con la infección original.

**RECAIDA** (en el seguimiento). Mejoría o curación inicial seguida de empeoramiento.

**FRACASO.** Persistencia o empeoramiento de los signos y síntomas clínicos de la infección fúngica, o se observa agravamiento de uno o más signos o síntomas o aparecen nuevos signos o síntomas asociados con la infección original o se inicia un tratamiento antibiótico alternativo.

**INDETERMINADO.** Si por alguna razón la respuesta clínica no puede ser valorada (pérdida del seguimiento, falta de información, violación de protocolo...). La infección es de origen bacteriano o viral.

**Microbiológica:**

**ERRADICACIÓN.** Eliminación de los microorganismos originales al final del tratamiento o en el periodo de seguimiento.

**PRESUNTA ERRADICACIÓN.** Existe mejoría clínica pero no se pueden aislar microorganismos.

**PERSISTENCIA.** Los microorganismos están presentes.

**SUPERINFECCION.** Aparición de un nuevo microorganismo o aparición de una nueva cepa del microorganismo inicial, durante el tratamiento con un antifúngico

**INDETERMINADA.** Por suspender el tratamiento. Por falta de microbiología inicial

COLONIZACION. Aparición de un nuevo microorganismo, distinto del original durante el tratamiento, sin manifestaciones clínicas de infección.

RECAIDA. Reparición del mismo agente patógeno durante la fase del post-tratamiento, acompañado de signos y síntomas de la misma infección.

### **Evaluación de la seguridad**

Se recopilarán todos las reacciones adversas ocurridas en todos los pacientes, y la opinión del investigador en cuanto a su relación de causalidad con la medicación en estudio.

#### Definición

*Reacción adversa (RA):* Respuesta nociva y no intencionada a un fármaco, que ocurre con las dosis habitualmente utilizadas en humanos para la profilaxis, diagnóstico o tratamiento de enfermedades o para la modificación de una función fisiológica. El término “respuesta a un fármaco” implica que la relación de causalidad entre el fármaco y la reacción es al menos una posibilidad razonable, es decir, que no se puede descartar la relación.

*AA/RA grave:* Cualquier acontecimiento o reacción que:

- provoca la muerte
- amenaza la vida
- requiere hospitalización o prolongación de hospitalización.
- produce discapacidad permanente o significativa
- sea una anomalía congénita
- sea un suceso médico importante que aunque no amenace de forma inmediata la vida del sujeto o provoque su muerte o su hospitalización, pueda poner en peligro al sujeto o pueda requerir intervención para prevenir una de las situaciones citadas anteriormente.

*RA inesperada:* Es la reacción adversa que no se menciona en el resumen de las características del producto.

#### Registro de acontecimientos adversos no graves

En cada una de las visitas de seguimiento se registrarán, en la hoja de Acontecimientos Adversos los AA observados por el investigador o notificados por el paciente, bien espontáneamente o bien como respuesta a una pregunta abierta.

Para cada acontecimiento adverso se registrarán:

1. Descripción del acontecimiento adverso
2. Fecha de inicio y fecha de finalización
3. Gravedad: siguiendo la definición indicada en el apartado anterior
4. Intensidad:
  - leve: no interfiere con las actividades habituales del paciente
  - moderada: interfiere con las actividades habituales del paciente
  - severa: imposibilita las actividades habituales del paciente

Desenlace:

- recuperación completa
- recuperación con secuelas
- mejoría
- sin cambios
- empeoramiento
- muerte
- desconocida

6. Relación con el tratamiento en estudio (Causalidad):

- **Ninguna:** no existe relación con la administración del tratamiento en estudio debido a (1) la existencia de una explicación alternativa clara, (2) la relación temporal entre la administración del tratamiento y el acontecimiento no es razonable o (3) la reacción no es plausible.
- **Remota:** Un acontecimiento clínico con una relación temporal con la administración del tratamiento que hace improbable una relación causal o en el cual hay otros fármacos, sustancias químicas o enfermedades concomitantes proporcionan explicaciones plausibles.
- **Posible:** Un acontecimiento clínico con una relación temporal razonable con respecto a la administración del fármaco en estudio, pero que también podría ser explicado por enfermedades concomitantes u otros fármacos o sustancias químicas. No se dispone de información sobre la respuesta a la retirada del fármaco o ésta no es concluyente.
- **Probable:** Un acontecimiento clínico con una secuencia temporal razonable respecto a la administración del fármaco en estudio, que

difícilmente puede ser atribuido a enfermedades concomitantes o a otros fármacos o sustancias químicas, especialmente si la respuesta a la retirada del fármaco es razonable.

- **No valorable:** Un acontecimiento que no puede ser evaluado porque la información disponible es insuficiente o contradictoria y no puede ser completada ni verificada.

7.- Tratamiento del acontecimiento, si lo hubiere.

### **Consideraciones prácticas**

El estudio se desarrollará en los hospitales que finalmente se determine, siendo el investigador principal del estudio un farmacólogo clínico, perteneciente al servicio/unidad de farmacología clínica del hospital.

Un requisito obligatorio para el hospital que vaya a participar, es que los medicamentos en estudio se encuentren incluidos en el formulario del centro, y que se utilicen de forma rutinaria.

### **Análisis estadístico**

#### *Estadística descriptiva*

Se calculará para las variables cuantitativas la media, desviación típica, rango y valores mínimos y máximos. Si se viese que la distribución no es normal, se expresarían mediante la mediana, el rango intercuartílico y los valores mínimos y máximos.

En las variables cualitativas se obtendrán las frecuencias absolutas y relativas porcentuales.

## Referencias bibliográficas

- 1.- Lin SJ, Schranz J, Teutsch SM. Aspergillosis case fatality rate: systematic review of the literatura. Clin Infect Dis 2001; 32: 358-366
- 2.- Denning DW. Invasive aspergillosis. Clin Infect Dis 1998; 26: 781-805
- 3.- Stevens DA, Kan UL, Judson MA, et al. Practice guidelines for diseases caused by Aspergillus. Clin Infect Dis 2000; 30: 696-709
- 4.- Wingard JR, Kubilis P, Lee L, et al. Clinical significance of nephrotoxicity in patients treated with amphotericin B for suspected or proven aspergillosis. Clin Infect Dis 1999; 29: 1402-1407
- 5.- Johnson LB, Kauffman CA. Voriconazole: a new triazole antifungal agent. Clin Infect Dis 2003; 36: 630-637
- 6.- Denning DW, Ribaud P, Milpied N, et al. Efficacy and safety of voriconazole in the treatment of acute invasive aspergillosis. Clin Infect Dis 2002; 34: 563-571
- 7.- Herbrecht R, Denning DW, Patterson TF, et al. Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. N Engl J Med 2002; 347: 408-415

## **ANEXO I CLASIFICACION DE LAS INFECCIONES FUNGICAS**

DEFINICIONES DE INFECCIONES FUNGICAS. Adaptado de: Richardson MD, Kokki M. Therapeutic guidelines in systemic fungal infections. Ed: Current Medical Literature Ltd. London 2001, pp:2-6

## **INFECCIONES FÚNGICAS INVASIVAS PROBADAS (O DEMOSTRADAS)**

### **Infecciones de tejido profundas**

#### Hongos filamentosos

Tinción de Gram que muestra hifas o esporas (filamentos de hongo sin formas levaduriformes), tras aspiración con aguja o biopsia de tejidos con evidencia de lesión (bien microscópicamente o por imagen).

o

Cultivo positivo obtenido de una muestra normalmente estéril (obtenido por un procedimiento estéril) y en el que exista la sospecha clínica o radiológica de infección.

#### Levaduras

Tinción de Gram que muestra células levaduriformes y/o pseudohifas tras aspiración con aguja o biopsia excluyendo muestras de mucosas.

o

Cultivo positivo obtenido de una muestra normalmente estéril (obtenido por un procedimiento estéril) y en el que exista la sospecha clínica o radiológica de infección, excluyendo orina y muestras de mucosas.

o

Positividad microscópica (tinción de tinta china) o antígeno para *Cryptococcus* en LCR.

## Fungemia

### Hongos filamentosos

Cultivo de sangre positivo para hongos excluyendo las especies de *Aspergillus* y de *Penicillium*, acompañado de signos y síntomas clínicos compatibles con el organismo de que se trate.

### Levaduras

Cultivo de sangre positivo para *Candida spp* y otras levaduras en pacientes con signos y síntomas clínicos compatibles con el organismo de que se trate.

## INFECCIONES FUNGICAS ENDEMICAS (HISTOPLASMOSIS, BLASTOMICOSIS, COCCIDIOIDOMICOSIS Y PARACOCCIDIOIDOMICOSIS

Tanto si son sistémicas como localizadas en pulmones, deben ser demostradas por un cultivo de una muestra de la zona afectada, en un huésped con síntomas atribuidos a la infección fúngica. Si los cultivos son negativos o no asequibles, se debe combinar la demostración histopatológica de formas morfológicas apropiadas con soporte serológico.

## INFECCIONES FÚNGICAS INVASIVAS PROBABLES

Se definen por la presencia de:

a) al menos un criterio de riesgo ligado al huésped, b) un criterio microbiológico y c) un criterio clínico mayor o dos criterios clínicos menores en una zona con infección

## INFECCIONES FÚNGICAS INVASIVAS POSIBLES (\*\*)

Se definen por la presencia de:

a) al menos un criterio de riesgo ligado al huésped, y b) un criterio microbiológico o un criterio clínico mayor o dos criterios clínicos menores en una zona con infección

(\*\*) Esta categoría NO está recomendada para ser utilizada en estudios clínicos o en ensayos clínicos con agentes antifúngicos, pero sí para uso clínico, inicio de tratamientos empíricos, estudios epidemiológicos, y en estudios de la economía de la salud si se necesitase.

Criterios de riesgo ligados al huésped (de origen):

Neutropenia: neutrófilos  $<500/\text{mm}^3$  durante más de 10 días.

Fiebre persistente  $>96$  h refractaria para tratamiento antibacteriano apropiado de amplio espectro

Temperatura corporal:  $>38^\circ\text{C}$  o  $<36^\circ\text{C}$  y cualquier de las siguientes condiciones:

Neutropenia prolongada ( $>10$  días) en los 60 días previos

Uso reciente o actual de agentes inmunosupresores significativos en los 30 días previos

Infección fúngica invasiva en un episodio previo

Coexistencia con SIDA

Signos y síntomas que indiquen EICH

Uso prolongado de corticoesteroides ( $>3$  semanas)

Criterios microbiológicos:

Cultivo positivo de un hongo filamentoso (incluyendo las especies *Aspergillus*, *Fusarium*, *Zygomycetes* y *Scedosporium*) o *C. neoformans* de esputo o LBA

Cultivo positivo o citología/microscopio directo para hongos filamentosos de aspirados de senos

Citología positiva/microscopio directo positivo para un hongo filamentosos o *Cryptococcus* de esputo o LBA

Antígeno *Aspergillus* positivo en LBA, LCR o  $\geq 2$  muestras de sangre

Antígeno de *Cryptococcus* positivo en sangre

Citología positiva/microscopio directo para elementos fúngicos aparte de *Cryptococcus* en fluidos corporales estériles

Dos urinocultivos positivos de levaduras en ausencia de catéter urinario

Candida en orina en ausencia de catéter urinario

Cultivo positivo en sangre de especies de Candida

Anormalidad pulmonar y cultivos bacterianos negativos de cualquier bacteria posible de cualquier espécimen relacionado con infección del tracto respiratorio inferior, incluyendo sangre, esputo, BAL, etc.

#### Criterios clínicos:

Deberían estar relacionados con los criterios microbiológicos del episodio actual.

#### Infección del tracto respiratorio inferior

Mayor:

Cualquiera de las siguientes nuevas imágenes identificadas en TAC: signo de halo, signo de aire creciente, o cavidad dentro de un área de consolidación.

Menor:

Síntomas de infección del tracto respiratorio inferior (tos, dolor torácico, hemoptisis, disnea)

Signos clínicos de irritación pleural

Cualquier nueva infiltración que no cumpla criterios mayores

### Infección de senos nasales

Mayor:

Evidencia radiológica sugestiva de infección invasiva de los senos (erosión de las paredes de los senos o extensión de la infección a estructuras vecinas, y destrucción de la base del cráneo)

Menor:

Síntomas respiratorios superiores

Ulceración de nariz o lesiones de mucosa nasal o epistaxis

Hinchazón periorbital

Reblandecimiento maxilar

Lesiones necróticas negras o perforación del paladar duro

### Infección del sistema nervioso central

Mayor:

Evidencia radiológica sugestiva de infección SNC (meningitis que se origina en un proceso paranasal, ótico o vertebral; abscesos intracerebrales o infartos)

Menor:

(LCR negativo para otros patógenos por tinción y cultivo)

Síntomas y signos neurológicos focales (incluyendo crisis localizadas o generalizadas, hemiparesia, y parálisis de nervio craneal)

Alteraciones mentales

Signos de irritación meníngea

Anormalidades en la bioquímica y recuento de células en el LCR

Infección fúngica diseminada

Lesiones dérmicas papulares o nodulares sin otra explicación

Hallazgos intraoculares sugestivos de corioretinitis o endoftalmitis fúngica hematogénica

Candidosis diseminada crónica

Abscesos pequeños, periféricos, localizados en hígado y/o en bazo demostrado por TAN o RMN

Posible candidemia

No signos ni síntomas de infección en paciente con cultivo positivo de Candida en sangre.