



**UNIVERSIDAD DE MURCIA**  
**ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO**

**Evaluación de los Efectos Adversos por  
Antifúngicos en Pacientes con Candidemia  
y Aspergilosis en un Hospital de Tercer Nivel**

**D. Jaime Mateo Carmona**

2017

UNIVERSIDAD DE MURCIA.  
FACULTAD DE MEDICINA.  
DEPARTAMENTO DE MEDICINA INTERNA



# Evaluación de los efectos adversos por antifúngicos en pacientes con Candidemia y Aspergilosis en un hospital de tercer nivel

Tesis Doctoral

Jaime Mateo Carmona

Directora de tesis

Dra. Dña. Alicia Hernández Torres

Codirector

Prof. Dr. Joaquín Gómez Gómez

Murcia, septiembre 2017

A mi madre y a mi padre

# Agradecimientos

Quiero agradecer a todas aquellas personas que me han acompañado en este proyecto tanto vital como profesional y que, de uno u otro modo, han influido en hacer posible la realización de mi tesis.

En primer lugar, quiero expresarle mi agradecimiento a mi directora de tesis, la Dra. Alicia Hernández Torres, por su dedicación, esfuerzo y paciencia sin el cual no se hubiera culminado este proyecto. Su simpatía y conocimiento han sido una constante y el motor de esta tesis.

Al Prof. Dr. Joaquín Gómez por ofrecerme la oportunidad de realizar esta tesis doctoral, por depositar su confianza y su entusiasmo durante el proyecto.

Al profesor Manuel Canteras por su colaboración y amabilidad en la realización del estudio estadístico.

Agradecer especialmente a mis compañeros del Servicio de Farmacia, por acogirme, enseñarme y apoyarme. Gracias por haber ayudado tanto en la realización de esta tesis, por vuestros consejos, por vuestra confianza y por vuestra profesionalidad.

Gracias a mis padres, a los que debo todo lo que soy, por su apoyo sin reservas, por su paciencia y por haber sido tan generosos en todos los ámbitos de mi vida. A ellos les debo todo.

A mi hermano Rafael por enseñarme tanto y guiarme en el camino del estudio y el esfuerzo. Por darnos junto a Begoña el mayor regalo que hemos recibido en la familia, a mi maravillosa sobrina María.

Al amor de mi vida por su apoyo, su cariño y su comprensión. Por entender los horarios interminables de trabajo y estar a mi lado en los momentos más complicados. Ella es el pilar fundamental de mi vida.

# INDICE

---

## INDICE

<b>1. INTRODUCCIÓN</b>	<b>2</b>
1.1 Género <i>Candida</i> .....	2
1.1.1 Epidemiología.....	3
1.1.2 Factores de riesgo.....	4
1.1.3 Tratamiento farmacológico de la candidemia.....	4
1.2 Género <i>Aspergillus</i> .....	5
1.2.1 Epidemiología.....	5
1.2.2 Factores de riesgo.....	6
1.3 Reacciones adversas a medicamentos.....	7
1.3.1 Definición de reacciones adversas.....	7
1.3.2 Clasificación y mecanismos de las RAM.....	7
1.4 Estudios de seguridad.....	10
1.5 Farmacovigilancia.....	12
1.6 Perfil de seguridad de un medicamento.....	13
1.7 Relación de causalidad de las reacciones adversas.....	14
1.8 Agentes antifúngicos.....	17
1.8.1 Equinocandinas.....	17
1.8.1.1 Mecanismo de acción de las equinocandinas.....	17
1.8.1.2 Espectro de actividad.....	18
1.8.1.3 Farmacocinética.....	18
1.8.2. Micafungina.....	19
1.8.2.1 Características farmacocinéticas de micafungina....	19
1.8.2.2 Perfil de seguridad.....	20
1.8.2.3 Eventos adversos graves.....	22
1.8.2.4 Interrupción debido a eventos adversos.....	22
1.8.2.5 Experiencia poscomercialización.....	22
1.8.3 Anidulafungina.....	23
1.8.3.1 Características farmacocinéticas de anidulafungina	24
1.8.3.2 Perfil de seguridad.....	25
1.8.3.3 Eventos adversos graves.....	26
1.8.3.4 Interrupción debido a eventos adversos.....	26
1.8.4 Caspofungina.....	27
1.8.4.1 Características farmacocinéticas de caspofungina	27
1.8.4.2 Perfil de seguridad.....	28
1.8.4.3 Eventos adversos graves.....	29

1.8.4.4 Interrupción debido a eventos adversos.....	29
1.8.5 Azoles.....	29
1.8.5.1 Mecanismo de acción de los azoles.....	30
1.8.5.2 Espectro de actividad.....	30
1.8.5.3 Farmacocinética.....	30
1.8.6 Fluconazol.....	31
1.8.6.1 Características farmacocinéticas de fluconazol.....	32
1.8.6.2 Perfil de seguridad.....	33
1.8.6.3 Eventos adversos graves.....	33
1.8.6.4 Experiencia poscomercialización.....	33
1.8.7 Voriconazol.....	34
1.8.7.1 Características farmacocinéticas de voriconazol.....	35
1.8.7.2 Perfil de seguridad.....	36
1.8.7.3 Eventos adversos graves.....	37
1.8.7.4 Experiencia poscomercialización.....	37
1.8.8 Anfotericina b liposomal.....	37
1.8.8.1 Farmacocinética de anfotericina b liposomal.....	39
1.8.8.2 Perfil de seguridad.....	39
1.8.8.3 Experiencia poscomercialización.....	40
<b>2. OBJETIVOS</b>	<b>42</b>
<b>3. MATERIAL Y MÉTODOS</b>	<b>44</b>
3.1 Diseño del estudio.....	44
3.2 Ámbito.....	44
3.3 Población y período de estudio.....	44
3.4 Criterios de inclusión.....	44
3.5 Criterios de exclusión.....	45
3.6 Instrumentos del estudio.....	45
3.6.1 Fuente de los datos.....	45
3.6.2 Variables analizadas.....	46
3.7 Análisis estadístico.....	51
<b>4. RESULTADOS</b>	<b>54</b>
4.1 Características clínico-epidemiológicas de los pacientes.....	54

4.2 Descripción de los efectos adversos aparecidos durante la administración de los antifúngicos.....	60
4.2.1 Micafungina.....	62
4.2.2 Anidulafungina.....	64
4.2.3 Caspofungina.....	66
4.2.4 Fluconazol.....	68
4.2.5 Voriconazol.....	71
4.2.6 Anfotericina B liposomal.....	74
4.3 Comparación del perfil de seguridad de los diferentes antifúngicos.....	78
4.4 Factores predictivos de aparición de eventos adversos.....	81
<b>5. DISCUSIÓN</b>	<b>87</b>
5.1. características clínico-epidemiológicas de los pacientes.....	87
5.2 Efectos adversos aparecidos durante la administración de los antifúngicos.....	92
5.2.1 Micafungina.....	92
5.2.2 Anidulafungina.....	95
5.2.3 Caspofungina.....	96
5.2.4 Fluconazol.....	98
5.2.5 Voriconazol.....	100
5.2.6. Anfotericina B liposomal.....	101
5.3 Comparación del perfil de seguridad de los diferentes antifúngicos .....	102
5.4 Factores predictivos de aparición de eventos adversos.....	105
<b>6. CONCLUSIONES</b>	<b>110</b>
<b>7. ANEXOS</b>	<b>112</b>
<b>8. BIBLIOGRAFIA</b>	<b>116</b>

# LISTADO DE ABREVIATURAS

**AEMPS**=Agencia Española del Medicamento

**AI**= aspergilosis invasiva

**ALAT**= alanino aminotransferasa

**ASAT**= aspartato aminotransferasa

**CI**= candidiasis invasiva

**CTCAE**= Criterios de terminología común para los eventos adversos (Common Terminology Criteria for Adverse Events)

**CVC**= catéter venoso central

**EA**= eventos adversos

**EICH**= enfermedad de injerto contra huésped

**EMA**= Agencia Europea del Medicamento (European Medicines Agency)

**EPOC**= enfermedad pulmonar obstructiva crónica

**FA**= fosfatasa alcalina

**FDA**= Administración de Comida y Medicamentos (Food And Drug Administration)

**FT**= ficha técnica

**IC**= intervalo de confianza

**ICH**= Conferencia Internacional de Armonización (International Conference on Harmonisation)

**Ig**= inmunoglobulina

**IFI**= infección fúngica invasora

**LMA**= leucemia mieloide aguda

**OMS**= Organización Mundial de la Salud

**PD**= farmacodinamia

**PEA**= prescripción electrónica asistida

**PK**= farmacocinética

**RAM**= reacciones adversas a medicamentos

**SEFV**= Servicio Español de Farmacovigilancia

**SMD**= síndrome mielodisplásico

**TOS**= trasplante de órgano sólido

**TPH**= trasplante de progenitores hematopoyéticos

**UCI**= unidades de cuidados intensivos

# INTRODUCCIÓN

---

## 1. INTRODUCCIÓN

La infección fúngica invasora (IFI) es una patología cada vez más prevalente dado que la población susceptible va incrementándose con un mayor número de factores predisponentes, en buena medida, como consecuencia de los avances médicos. Hay que tener en cuenta que las IFI en pacientes hospitalizados son una causa importante de mortalidad y morbilidad.

Actualmente, el tratamiento de las IFI ha experimentado un incremento en su complejidad, debido a la aparición de nuevos fármacos antifúngicos. Las guías de práctica actuales recomiendan formulaciones de anfotericina B, fluconazol y equinocandinas como terapia de primera línea para los pacientes con candidemia, y formulaciones de anfotericina B o voriconazol como tratamiento de elección de la aspergilosis invasiva.

### 1.1. GENERO *CANDIDA*

La candidiasis invasiva (CI) comprende tanto la candidemia como la candidiasis de tejido profundo. El término candidemia describe la presencia de especies de *Candida* en sangre y es una de las manifestaciones más comunes de la CI. Ésta abarca una amplia variedad de síndromes clínicos causados por levaduras del género *Candida*, que varían en severidad desde una enfermedad localizada a una diseminada, y son una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en el entorno sanitario<sup>1</sup>.

Las especies de *Candida* forman parte de la flora de la piel, mucosas, tracto gastrointestinal, aparato genital y urinario del ser humano, aunque también se han aislado en suelos, animales, entornos hospitalarios y en alimentos. La principal fuente de infección por *Candida* spp. es endógena, previa colonización de la piel o mucosas. En un paciente hospitalizado los orígenes más frecuentes son el tracto gastrointestinal, debido a la translocación, y la piel, que se relaciona con la presencia de catéter venoso. También puede existir una transmisión horizontal, a partir de pacientes infectados o colonizados o a través de las manos de trabajadores sanitarios<sup>2</sup>.

Hay descritas más de cien especies distintas de *Candida*, aunque más del 90% de las enfermedades invasivas son causadas por los 5 patógenos más comunes, *Candida albicans*, *Candida glabrata*, *Candida tropicalis*, *Candida parapsilosis* y *Candida krusei*. Entre ellas, *C. albicans* es la especie más frecuentemente aislada en

los casos de candidemia, pero en los últimos años se ha incrementado el aislamiento de especies de *Candida* no albicans. En el estudio de Cisterna y col<sup>3</sup>, se observó que el grupo de *Candida* no albicans superó el porcentaje de aislamientos de *Candida albicans* (50,92% frente a 49,08%), señalando la creciente importancia de éste grupo.

La distribución de las especies de *Candida* causantes de candidemia y CI presentan una notable variabilidad geográfica. En España las más frecuentes son *C. albicans*, *C. parapsilosis* y *C. tropicalis*, siendo *C. albicans* la especie predominante según los estudios multicéntricos publicados<sup>3,4</sup>. En el estudio epidemiológico multicéntrico FUNGEMYCA de ámbito nacional<sup>5</sup>, participaron 43 centros hospitalarios y se incluyeron 1.377 aislamientos de hemocultivos pertenecientes a 1.357 episodios de fungemia. En este estudio, *C. albicans* fue la especie más frecuentemente aislada (44,7%), seguida de *C. parapsilosis* (29,1%), *C. glabrata* (11,5%), *C. tropicalis* (8,2%) y *C. krusei* (2%). Estos resultados difieren sensiblemente de los de otros estudios multicéntricos europeos o americanos donde *C. glabrata* continúa siendo la segunda especie aislada, después de *C. albicans* y por delante de *C. parapsilosis*<sup>6</sup>. El aumento de infecciones por *C. glabrata* se ha atribuido a la amplia utilización de azoles para la profilaxis y la terapia en poblaciones de alto riesgo, ya que esta especie es menos sensible que *C. albicans* a estos fármacos<sup>7</sup>.

*C. glabrata*, *C. tropicalis* y *C. krusei* causan candidiasis invasoras en pacientes de edad avanzada, con una incidencia mayor en pacientes con neoplasias hematológicas y en receptores de trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) con neutropenia profunda o prolongada<sup>8</sup>. Por otro lado, *C. parapsilosis* predomina en las candidemias de neonatos y lactantes, sobre todo en los recién nacidos prematuros de bajo peso.

### 1.1.1 EPIDEMIOLOGÍA

La candidemia es una infección nosocomial, con una incidencia estimada de 4,3 episodios/100.000 habitantes<sup>1</sup>. En el estudio de Gómez et<sup>9</sup> se observó una incidencia de 15 casos de candidemia por cada 1.000 ingresos hospitalarios en el período 2002–2005, lo que supuso un aumento significativo de la incidencia observada de 9 casos por cada 1.000 ingresos en el período 1993–1998, realizado por los mismos autores<sup>10</sup>.

La mortalidad atribuible a un episodio de candidemia se estima entre el 40-60%<sup>11</sup>, la cual, difiere si se evalúa de forma precoz a los 7 días del diagnóstico o de

forma tardía a los 30 días del diagnóstico. La mortalidad precoz depende de factores modificables, como la instauración del tratamiento antifúngico apropiado y precoz o la retirada del catéter intravenoso, y la tardía de factores propios del huésped, menos susceptibles de intervención externa<sup>12</sup>. Por otra parte, la candidemia no sólo aumenta la mortalidad de los pacientes, sino que prolonga la duración de la estancia y aumenta el costo total de la atención médica<sup>13</sup>.

Hay que destacar que la incidencia global de las infecciones nosocomiales se ha incrementado en los últimos años, sin embargo, las producidas por el género *Candida* han presentado un aumento muy superior. Este incremento de la IFI es consecuencia de los avances en las terapias médicas y quirúrgicas, cada vez más eficaces pero también más agresivas, con un aumento de la susceptibilidad a las infecciones oportunistas.

### **1.1.2. FACTORES DE RIESGO**

El incremento en la incidencia de candidemia se ha atribuido a varios factores, entre los que destacan el uso de diferentes métodos invasivos diagnósticos y terapéuticos como catéteres venosos centrales (CVC), cirugía abdominal, nutrición parenteral, el mayor uso de quimioterapia antineoplásica de mayor intensidad con neutropenia más prolongada, un mayor número de TPH y de trasplantes de órgano sólido (TOS), dosis altas y prolongadas de corticoides u otros inmunosupresores, y el incremento del empleo de antibióticos de amplio espectro, y en particular entre los enfermos neutropénicos<sup>8,14</sup>. La mayoría de los factores de riesgo descritos son habituales en los pacientes hospitalizados (corticoterapia prolongada y alteraciones inmunitarias) o alteran la integridad de la piel o de la mucosa (nutrición parenteral, catéteres intravasculares, intervención quirúrgica).

### **1.1.3. TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LA CANDIDEMIA**

La candidemia requiere tratamiento con un agente antifúngico. Este tratamiento puede utilizarse como profilaxis, como tratamiento empírico, preventivo, como terapia dirigida o como terapia de rescate<sup>15</sup>.

Los agentes antifúngicos utilizados en la actualidad con más frecuencia para el tratamiento de la candidemia son las equinocandinas y fluconazol<sup>15</sup>. Las formulaciones

de anfotericina B se dan con menor frecuencia debido al riesgo de toxicidad y a la peor tolerancia respecto a equinocandinas y azoles<sup>16</sup>.

Algunos episodios de candidemia pueden ser transitorios y autolimitados, pero al no existir posibilidad de discernir cuál de ellos se asociará a complicaciones tardías (endocarditis, osteomielitis o endoftalmitis) debe tratarse siempre por vía intravenosa a todos los pacientes con candidemia, y su inicio debe ser precoz ya que su retraso en el inicio del mismo se asocia a una mayor mortalidad<sup>9,15</sup>.

La individualización de la terapia antifúngica debe incluir la evaluación de las comorbilidades del paciente y las toxicidades conocidas de estos agentes, y el objetivo será conseguir los resultados terapéuticos esperados minimizando los riesgos, aunque existen unos riesgos propios asociados al uso de los fármacos.

## **1.2. GÉNERO *ASPERGILLUS***

Las especies del género *Aspergillus* son mohos de carácter oportunista que pueden causar tanto síndromes alérgicos como invasores, ya sean éstos últimos localizados o diseminados. Desde un punto de vista clínico, incluye la aspergilosis broncopulmonar alérgica, las formas pulmonares crónicas, la aspergilosis invasiva (AI), las formas cutáneas y las formas extrapulmonares y/o diseminadas.

La AI es una causa importante de morbimortalidad en pacientes con enfermedades hematológicas y receptores de TPH, aunque las tasas de supervivencia han mejorado en los últimos años en estos pacientes. Esto es debido a los regímenes de acondicionamiento menos mieloablativos, el uso de fuentes de progenitores hematopoyéticos de sangre periférica, los medios de diagnóstico más precoces y el empleo de regímenes de profilaxis y de tratamientos antifúngicos más eficaces y mejor tolerados<sup>17</sup>. Las tasas de mortalidad de la AI oscilan entre un 35% en enfermos con LMA<sup>18</sup> hasta un 95% en determinados pacientes sin neutropenia<sup>19</sup>.

### **1.2.1 EPIDEMIOLOGÍA**

La especie que con mayor frecuencia causa aspergilosis es *Aspergillus fumigatus*, causante de aproximadamente el 90% de las infecciones por este género<sup>20</sup>. Otras especies, como *Aspergillus flavus*, *Aspergillus nidulans* y *Aspergillus terreus* se aíslan cada vez con más frecuencia, dependiendo de factores geográficos, tipo de

huésped o prescripción de antifúngicos, incrementando su papel como agentes etiológicos<sup>21</sup>.

Los hongos de *Aspergillus* son ubicuos en la naturaleza, encontrándose en el aire, superficies y en el agua de reservorios superficiales. La inhalación de conidias es un fenómeno habitual, sin embargo, la invasión tisular es infrecuente y ocurre fundamentalmente en pacientes neutropénicos o sometidos a algún grado de inmunosupresión celular. En los últimos años, la AI es la principal causa de IFI causada por mohos<sup>22</sup>. Esta situación se debe principalmente al continuo incremento de las poblaciones con riesgo más alto de padecerla.

El tratamiento antifúngico recomendado en la AI es el voriconazol como primera línea y anfotericina B liposomal como alternativa.

### **1.2.2 FACTORES DE RIESGO**

Los factores de riesgo son aquellas condiciones que comprometen la respuesta inmune a nivel pulmonar y sistémico ante la inhalación de esporas, e incluyen la neutropenia profunda y mantenida, altas dosis de corticosteroides y administración de fármacos que produzcan inmunodeficiencia celular.

Entre las poblaciones con riesgo más alto de padecerla se incluyen pacientes con neoplasias hematológicas con una neutropenia mantenida, como leucemia mieloide aguda (LMA), síndrome mielodisplásico (SMD) o alo-TPH, pacientes con enfermedad de injerto contra huésped (EICH) en tratamiento inmunosupresor, receptor de órgano sólido, infección por VIH con bajo recuento de CD4 y el uso de terapias biológicas<sup>23</sup>.

En los últimos años, se está produciendo un aumento de la incidencia en pacientes con menor grado de inmunosupresión o en pacientes no neutropénicos. Entre ellos, destacan los pacientes ingresados en unidades de cuidados intensivos (UCI), o pacientes con patologías como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) o la cirrosis descompensada<sup>24</sup>. En estos pacientes la antibioterapia de alto espectro y el uso de corticoides, entre otros, constituyen factores de riesgo para el desarrollo de aspergilosis.

## **1.3. REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS**

### **1.3.1 DEFINICION DE REACCIONES ADVERSAS**

Se han definido los eventos adversos como cualquier evento médico adverso que puede presentarse durante el tratamiento con un producto farmacéutico, pero que no necesariamente tiene una relación causal con este tratamiento. Cuando aquél se debe al uso de un medicamento, se define como cualquier daño grave o leve causado por el uso terapéutico, incluyendo la falta de uso, de un medicamento<sup>25</sup>. Estos eventos pueden ser<sup>26</sup> :

- Eventos adversos prevenibles, en donde se incluiría el error de medicación.
- Eventos adversos no prevenibles, donde se encuentra el concepto de reacción adversa al medicamento (RAM).

Por tanto, las RAM son efectos no deseados ni intencionados de un medicamento, incluidos los efectos idiosincrásicos, que se producen durante su uso adecuado.

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) una RAM sería una respuesta nociva e involuntaria, y que se produce a dosis aplicadas normalmente en el ser humano para la profilaxis, el diagnóstico o terapia de la enfermedad, o para la modificación de una función fisiológica<sup>27</sup>. Este concepto, se caracteriza por la sospecha de una relación causal entre el fármaco y el acontecimiento adverso.

La Food And Drug Administration (FDA) la define como una respuesta lesiva e indeseable a cualquier dosis de un fármaco para el que existe una posibilidad razonable de que sea responsable de la respuesta<sup>28</sup>. La Conferencia Internacional de Armonización (ICH) la define como una reacción que es lesiva e indeseable y que se produce con dosis utilizadas normalmente en el ser humano para la profilaxis, diagnóstico, o tratamiento de una enfermedad o para la modificación de una función fisiológica<sup>29</sup>.

### **1.3.2 CLASIFICACIÓN Y MECANISMOS DE LAS REACCIONES ADVERSAS DE LOS MEDICAMENTOS**

Una de las clasificaciones más utilizadas es la propuesta por Rawlins y Thompson<sup>30</sup>. Según estos autores, las RAM producidas por medicamentos podrían subdividirse en dos grandes grupos:

✓ **Tipo A** (augmented)

Serían el resultado de una acción y un efecto farmacológicos exagerados que ocurren en el órgano o sistema diana del fármaco. Aparecen cuando el fármaco es administrado a las dosis terapéuticas habituales y se aprecian efectos en otros órganos o sistemas no diana de intensidad creciente según la dosis suministrada.

Son, en general, predecibles y evitables, y entre las causas que las originan, se encuentran las modificaciones farmacocinéticas y las farmacodinámicas.

A. Modificaciones farmacocinéticas.

Existen factores tanto fisiológicos como patológicos que pueden alterar los mecanismos de absorción, distribución y eliminación, provocando incrementos excesivos de las concentraciones del fármaco en los líquidos orgánicos:

- Insuficiencia hepática: en la mayoría de los casos disminuye la capacidad de metabolización de los fármacos, por lo que las RAM aparecerán en aquellos medicamentos que presenten una elevada metabolización hepática.
- Insuficiencia renal: debido a un fallo en los mecanismos de secreción, de filtración, o de ambos, produciéndose un acúmulo en los fármacos que se eliminen mayoritariamente vía renal.
- Insuficiencia cardíaca: puede modificar la absorción gastrointestinal a causa del menor flujo esplácnico, la circulación hepática, la perfusión renal y el volumen de distribución.

B. Modificaciones farmacodinámicas.

Los estados fisiológicos y patológicos de una persona pueden incrementar las respuestas a los fármacos, tanto a nivel celular como a nivel de órganos y sistemas, dando origen a reacciones adversas. En algunos casos pueden deberse a modificaciones en el número de receptores, pero en otros intervienen mecanismos muy variados y no siempre bien conocidos. En este caso, pueden deberse a una edad determinada o a variaciones farmacogenéticas.

✓ **Tipo B** (bizarre)

Son efectos farmacológicos totalmente anormales e inesperados si se tiene en cuenta la farmacología del medicamento considerado, entre las que se encuentran las reacciones por idiosincrasia y las reacciones alérgicas.

A. Reacciones por idiosincrasia

Se deben a la influencia farmacogenética, y pueden ser de tipo cuantitativo, cuando el efecto es mayor o menor del esperado, o de tipo cualitativo, si el efecto es distinto del esperado. Puede deberse a modificaciones genéticas que influyen sobre la capacidad metabolizadora de los sujetos o con algún aspecto de la biología celular que se ve alterado por el fármaco.

B. Reacciones alérgicas o de hipersensibilidad

Son aquellas inducidas por una respuesta anormal a un fármaco por un mecanismo inmunológico, no explicable por la acción farmacológica y no relacionadas con la dosis administrada.

Según los criterios de Gell y Coombs<sup>31</sup>, las reacciones alérgicas o de hipersensibilidad se clasifican en cuatro grupos:

- Tipo I (inmediatas o anafilácticas): son reacciones inmediatas, mediadas por la inmunoglobulina (Ig) E. Sus manifestaciones clínicas son la anafilaxia, urticaria, angioedema, el broncoespasmo y el shock anafiláctico.

- Tipo II (citotóxicas o citolíticas): mediadas por Ig G o Ig M. Sus manifestaciones clínicas son la citopenia y la vasculitis.

-Tipo III (Inmunocomplejos IgG o IgM): están mediadas por inmunocomplejos Ig G o Ig M. Sus manifestaciones clínicas son la vasculitis y la enfermedad del suero.

-Tipo IV (hipersensibilidad celular o retardada): son aquellas mediadas por linfocitos. Su manifestación clínica es el eccema y exantema.

Para complementar la clasificación de Rawlins y Thompson, se han incluido en la misma otros tipos de reacciones:

✓ **Tipo C** (Chronic)

Aparecen tras la administración crónica de un medicamento. No están relacionados con dosis aisladas y se deben a la aparición de fenómenos adaptativos celulares.

✓ **Tipo D (Delayed)**

Surgen un tiempo después de la administración del fármaco. Pueden aparecer por mecanismos genotóxicos e inmunotóxicos, como la teratogénesis y la carcinogénesis.

✓ **Tipo E (End of Use)**

Aparecen como consecuencia de la supresión de la administración prolongada de un fármaco, debidos a efectos de supresión y de rebote tras la interrupción.

✓ **Tipo F (Unexpected Failure of Therapy)**

Son debidas a las interacciones producidas entre el fármaco en cuestión y el tratamiento concomitante del paciente.

#### **1.4. ESTUDIOS DE SEGURIDAD**

La mayoría de las posibles RAM surgidas del uso de un medicamento pueden ser valoradas adecuadamente en el número relativamente pequeño de pacientes que forman parte de los ensayos clínicos, y que son necesarios para que las autoridades sanitarias aprueben su registro<sup>32</sup>.

Sin embargo, al incluir un número de pacientes pequeño en los ensayos clínicos de las fases I, II y III, hay un insuficiente poder estadístico para detectar RAM raras o muy raras. Asimismo, estos ensayos se realizan en unas condiciones muy estandarizadas que limitan la extrapolación de sus resultados a las condiciones habituales de uso<sup>32</sup>:

- Se utilizan indicaciones y enfermedades concomitantes muy definidas y dosis estandarizadas, con escasa representatividad por exclusión de grupos de riesgo.
- El cumplimiento terapéutico se encuentra controlado y presentan períodos de tiempo relativamente cortos, lo que lleva a una capacidad limitada para identificar RAM idiosincráticas o tras exposición prolongada.

Por tanto, el conocimiento del perfil de seguridad del medicamento en este punto es limitado. Además, los datos de seguridad publicados en los ensayos fase III o pivotales, se comunican por aparatos y únicamente con la caracterización de la frecuencia estipulada, y no por los porcentajes reales. Según el resumen de las características del producto (SPC por sus siglas en inglés) estas frecuencias serían:

- Muy frecuentes: >1/10 pacientes
- Frecuentes: >1/100 pacientes y <1/10 pacientes
- Poco frecuentes: >1/1000 pacientes y <1/100 pacientes
- Raras: >1/10.000 pacientes y <1/1000 pacientes
- Muy raras: < 1/10.000 pacientes

Los resultados en RAM según los porcentajes reales del ensayo clínico aparecen en la discusión científica, que se publican en los informes de la Agencia Europea del Medicamento (EMA)<sup>33</sup> o de la FDA<sup>34</sup>.

Hay que tener en cuenta, que en los ensayos pivotales el tratamiento de los datos de eficacia se suele realizar mediante un análisis por intención de tratar, el cual, permite un análisis de los resultados en condiciones más reales, ya que evitan la disminución de la validez interna del ensayo por pérdidas importantes después de la aleatorización<sup>35</sup>. Sin embargo, en el análisis de seguridad se recomienda incluir a todos los pacientes aleatorizados, o bien, a todos los pacientes aleatorizados que hayan recibido al menos una dosis de la medicación a estudio, ya que si no se produciría una dilución del efecto<sup>36</sup>. Si los datos presentados no se realizan de esta forma, se obtendría un sesgo en los datos de seguridad del medicamento evaluado<sup>37</sup>.

Otra opción para obtener información de las RAM, sería en la ficha técnica (FT) autorizada, que suele presentar un resumen del perfil de seguridad de los ensayos clínicos. Este resumen, consta de una lista de los efectos adversos detectados en los ensayos pre autorización del nuevo medicamento, y que nos da una idea de forma global del perfil de seguridad de dicho medicamento<sup>33</sup>. Pero como se ha comentado, el diseño y el cálculo del tamaño de la muestra de un ensayo clínico se realizan según su objetivo principal, que en la mayor parte de los casos es demostrar una mayor eficacia frente a un comparador, por lo que el tamaño de la muestra no suele definirse para determinar diferencias en efectos adversos.

En la fase IV o fase poscomercialización es cuando se aumenta el número y la diversidad de los pacientes que utilizan el medicamento y donde además puede ponerse de manifiesto con más claridad su relación riesgo-beneficio en las condiciones

reales de utilización. Solo cuando el medicamento sea utilizado ampliamente en la práctica clínica será posible identificar las RAM menos frecuentes, las que ocurren en poblaciones de pacientes más heterogéneas o aquellas que se desarrollan tras largos períodos de exposición<sup>38</sup>. Por tanto, es con estos datos con los que se completa el perfil de seguridad de un medicamento.

## **1.5. FARMACOVIGILANCIA**

Una vez identificado un nuevo riesgo, debe ser cuantificado y evaluado para, posteriormente, ser gestionado. La gestión del riesgo integra todas aquellas actividades dirigidas a la prevención, desde la comunicación a las autoridades reguladoras, a los profesionales sanitarios y a los pacientes, al desarrollo de estrategias de prevención para minimizar los riesgos de los medicamentos y optimizar sus beneficios<sup>39</sup>.

Por otra parte, el uso seguro de los medicamentos es uno de los elementos básicos para ofrecer una asistencia sanitaria de calidad, por lo que se deben potenciar las actividades de farmacovigilancia encaminadas a la detección y prevención de las reacciones adversas, y así ofrecer a los pacientes la mejor atención posible.

En este punto, se hace necesario disponer de un sistema capaz de identificar con la mayor rapidez posible las RAM y que se someta a los medicamentos a una continua evaluación beneficio-riesgo.

### **1. Sistema general de farmacovigilancia**

Utilizan el programa de notificación espontánea de sospechas de RAM. Estas sospechas se comunican mediante la llamada tarjeta amarilla o de forma electrónica al centro de farmacovigilancia de cada una de las 17 comunidades autónomas de España. Estos centros transmiten su información al Servicio Español de Farmacovigilancia (SEFV)<sup>39</sup>, perteneciente a la Agencia Española del Medicamento (AEMPS).

Desde un punto de vista regulador, la farmacovigilancia está orientada a la toma de decisiones por parte de las autoridades, que permitan mantener en el mercado medicamentos con una relación beneficio-riesgo favorable y retirar aquellos para los que se evidencia una relación beneficio-riesgo desfavorable.

Además, los sistemas de notificación están destinados a conocer los problemas más frecuentes, aprender de los errores y evitar que puedan volver a repetirse<sup>40</sup>. Su importancia radica en que estudian tanto EA como incidentes. Desde un punto de vista clínico, está claramente orientada a evitar riesgos a los pacientes tratados con medicamentos, maximizando los beneficios que pueden ofrecer.

Los inconvenientes que presentan estos sistemas son que no pretenden hacer una estimación de la frecuencia y la infranotificación<sup>41,42</sup> producida en el sistema sanitario. Cuando se compara la frecuencia de las tasas obtenidas a través de las notificaciones con la obtenida por la revisión de historias clínicas, sólo el 6% de las RAM y el 1,5% de los eventos restantes son detectados<sup>43,44</sup>.

## 2. Estudios fase IV o de poscomercialización

Son aquellos que permiten detectar, caracterizar o cuantificar los riesgos de los medicamentos una vez comercializados y ayudan a evaluar el balance beneficio-riesgo del medicamento en las condiciones de uso habitual por la población<sup>38</sup>. Suelen realizarse cuando el perfil tóxico del nuevo medicamento así lo aconsejan. En esta fase, se perfilan aspectos específicos de la toxicidad del medicamento, la influencia farmacocinética o farmacodinámica de diversos factores fisiológicos y patológicos o posibles interacciones con otros fármacos.

Estos estudios pueden adoptar diferentes diseños, ya sea experimental u observacional. Dentro de éstos, se encuentran los estudios descriptivos, de cohorte y caso-control<sup>38</sup>.

### **1.6. PERFIL DE SEGURIDAD DE UN MEDICAMENTO**

Para obtener un perfil de seguridad de un medicamento, es necesario obtener los datos tanto de los estudios clínicos como los de poscomercialización. Además, para que este perfil sea completo, es necesario incluir en las RAM identificadas una serie de características que nos de información suficiente para entender la frecuencia con la que puede aparecer, la gravedad con la que puede afectar al paciente y el grado de asociación entre el fármaco y esa RAM<sup>45</sup>.

Además, en la evaluación del perfil de seguridad de un medicamento es importante tener en cuenta las características de la patología y del paciente a tratar, para así poder valorar correctamente el beneficio-riesgo que esas RAM pueden producir en el paciente, como serían el pronóstico de la enfermedad, la existencia de alternativas o el tratamiento concomitante del paciente<sup>46</sup>.

Por tanto, para obtener un perfil completo de la seguridad de un determinado medicamento, resulta fundamental tener los siguientes datos:

- Relacionados con el fármaco:
  - Frecuencia de las RAM
  - Gravedad
  - RAM potenciales o efectos de clases
  - Grado de causalidad o de asociación entre el EA y el medicamento.
  
- Relacionados con el contexto del tratamiento
  - Grado de esencialidad del fármaco: disponibilidad de alternativas terapéuticas más seguras o de seguridad similar.
  - Pronóstico de la patología a tratar.
  - En otras ocasiones, las interacciones pueden ser un punto relevante para la decisión sobre condiciones de uso del fármaco.

## **1.7. RELACIÓN DE CAUSALIDAD DE LAS REACCIONES ADVERSAS**

El factor crítico en el análisis de sospechas de RAM es el establecimiento de una relación de causalidad entre el fármaco administrado y la aparición del acontecimiento clínico adverso. La dificultad en establecer una relación causal viene condicionada porque una RAM suele ser consecuencia de la acción conjunta de un factor que la provoca, en este caso el medicamento, y de otros factores que actuando de forma secuencial o simultánea facilitan su aparición, a los que llamamos factores de riesgo<sup>38</sup>.

En el caso de las RAM de tipo A, predecibles y reproducibles, es relativamente fácil demostrar la relación causal entre la ingesta de un medicamento y la aparición de un EA mediante estudios y ensayos clínicos<sup>47</sup>. El hecho de que se observen en unos pacientes sí y en otros no puede depender de la presencia de factores de riesgo como la edad, la insuficiencia renal o cardíaca o interacciones que reduzcan la eliminación del fármaco. Por el contrario, las reacciones de tipo B o idiosincráticas no son

reproducibles ni pueden estudiarse mediante estudios o ensayos clínicos, y en las reacciones adversas de tipo C la relación entre medicamento y RAM aparece como una asociación estadística para la que, en ocasiones, cuesta encontrar una explicación razonable<sup>48</sup>.

La causalidad de una RAM se establece por criterios de fuerza de la asociación, consistencia, especificidad, secuencia temporal, relación con la dosis y plausibilidad biológica. Con la finalidad de analizar la relación causal y conseguir la mayor concordancia posible entre diferentes evaluadores, se han publicado diferentes algoritmos<sup>49</sup>. Estos algoritmos son un conjunto de preguntas que pretenden calificar cada sospecha de relación medicamento-reacción con un determinado grado de probabilidad.

Debido a problemas de reproducibilidad y validez, ningún método está universalmente aceptado<sup>50</sup>. Cada método adopta diferentes categorías de causalidad y son evaluadas utilizando diferentes criterios. Entre los algoritmos más aceptados se encuentra el de Naranjo<sup>51</sup> y el algoritmo de Karch y Lasagna<sup>52</sup>. Para asegurar la reproducibilidad de los métodos se recoge la información mediante un protocolo estandarizado y cerrado, en donde se responden a una serie de preguntas y las posibles respuestas:

#### **A. Secuencia cronológica**

Se valora el tiempo transcurrido entre el inicio del tratamiento y la aparición de las primeras manifestaciones de la reacción.

#### **B. Plausibilidad del acontecimiento**

El acontecimiento puede ser bien conocido a partir de las publicaciones habituales de referencia, estudios epidemiológicos y/o a partir del perfil farmacológico del fármaco sospechoso. Por otro lado, puede ser conocido a partir de observaciones anecdóticas o ser desconocido.

#### **C. Efecto de la retirada del fármaco sospechoso**

Pueden darse varias posibilidades:

- I. El acontecimiento mejora con la retirada del medicamento
- II. La reacción no mejora con la retirada del fármaco.
- III. El fármaco sospechoso no ha sido retirado y la reacción tampoco mejora.

- IV. No se ha retirado la medicación y sin embargo la reacción o acontecimiento mejora.

#### **D. Efecto de la reexposición al fármaco sospechoso**

La reexposición puede ser:

- I. Positiva, es decir, la reacción o acontecimiento aparecen de nuevo tras la readministración del medicamento sospechoso.
- II. Negativa, cuando no reaparece el efecto indeseable.
- III. No ha habido reexposición.
- IV. No pertinente, es decir, el efecto indeseable es irreversible.

#### **E. Existencia de una causa alternativa.**

En este punto se consideran cinco posibilidades:

- I. Existe una explicación alternativa, sea una enfermedad de base u otra medicación tomada simultáneamente, que es más verosímil que la relación causal con el fármaco evaluado.
- II. Existe una explicación alternativa con una verosimilitud parecida o menor a la del fármaco sospechoso
- III. No hay información suficiente para poder evaluar la existencia de causas alternativas aunque éstas se puedan sospechar.
- IV. Se dispone de los datos necesarios para descartar una explicación alternativa.
- V. No valorable debido a la inexistencia de pruebas que puedan identificar una causa alternativa

Por último, las categorías de probabilidad más utilizadas según la puntuación obtenida al aplicar el algoritmo y que nos darán idea del grado de causalidad, son:

- Improbable
- Posible
- Probable
- Definida o Segura.

## 1.8 AGENTES ANTIFÚNGICOS

Los agentes antifúngicos disponibles para el manejo de las IFI en el tratamiento farmacológico, incluyen:

- Equinocandinas: caspofungina, micafungina y anidulafungina
- Triazoles: fluconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol
- Polienos: amfotericina B (desoxicolato y formulaciones lipídicas)
- Flucitosina

Estos agentes difieren en el espectro de actividad, propiedades farmacocinéticas (PK) y farmacodinámicas (PD), las indicaciones, la seguridad, coste y la conveniencia en su uso. Todos estos factores resultan importantes a la hora de seleccionar un régimen antifúngico para su uso en un paciente en particular.

### 1.8.1 EQUINOCANDINAS

Se utilizan ampliamente para el tratamiento de la CI, especialmente en pacientes críticos y neutropénicos, y como terapia antifúngica empírica en pacientes con fiebre neutropénica<sup>15</sup>. Las principales ventajas de las equinocandinas con respecto a otros agentes antifúngicos son su actividad fungicida contra *Candida* spp, incluyendo *C. glabrata* y *C. krusei* que son resistentes a fluconazol, su potencial relativamente bajo de toxicidad renal o hepática, y las pocas interacciones importantes con otros fármacos.

Debido a la limitada biodisponibilidad oral que presentan, su uso es parenteral en la práctica clínica. Actualmente se encuentran autorizados para su comercialización tres equinocandinas: micafungina, anidulafungina y caspofungina.

#### 1.8.1.1 MECANISMO DE ACCIÓN DE LAS EQUINOCANDINAS

Son lipopéptidos que se han modificado sintéticamente a partir de los caldos de fermentación de diversos hongos. Todas son hexapéptidos cíclicos anfifílicos con un peso molecular de 1200kDa<sup>53</sup>.

La pared de las células micóticas está compuesta por proteínas y polisacáridos como glucano, manano y quitina, los cuales dan una estructura rígida a la célula y la protegen de los cambios osmóticos. Los beta-glucanos, cuando se unen con la quitina

proporcionan integridad estructural a las paredes celulares de diversos hongos patógenos incluyendo *Candida* spp, *Aspergillus* spp y *Pneumocystis jirovecii*. Las equinocandinas inhiben de forma no competitiva el complejo sintasa beta-1,3-D-glucano en los hongos susceptibles, lo que conduce a la inestabilidad osmótica y muerte celular<sup>54</sup>.

### 1.8.1.2 ESPECTRO DE ACTIVIDAD

Las tres equinocandinas son fungicidas, tanto in vivo como in vitro, contra las especies de *Candida*, incluidas aquellas que son intrínsecamente resistentes a los triazoles (*C. glabrata* y *C. krusei*) o a la anfotericina B (*C. lusitaniae*)<sup>54</sup>.

En cuanto a *Aspergillus*, presentan acción fungistática debido a que el beta-1,3-D-glucano es sólo incorporado en el crecimiento apical de ramas e hifas, por lo cual sólo se lisan en fase activa de crecimiento.

### 1.8.1.3 FARMACOCINETICA

La absorción oral de todas las equinocandinas es baja, por lo que su uso queda restringido a la vía intravenosa. Por otro lado, su distribución es amplia, por lo que alcanza concentraciones terapéuticas en la mayoría de los tejidos, como pulmón, hígado y bazo, pero con una penetración mínima en el sistema nervioso central y en el tejido ocular debido a su alto peso molecular<sup>55</sup>.

La semivida plasmática es muy similar en caspofungina (9–11h) y micafungina (13–17 h) mientras que en el caso de anidulafungina es mayor (25-26h). La semivida plasmática está determinada por el proceso de redistribución, por lo que, tras la administración de la dosis de choque, la fase estacionaria se alcanzará con una única dosis en el caso de anidulafungina, a los cuatro días con micafungina y a las dos semanas con caspofungina<sup>54</sup>.

Las equinocandinas no son sustratos, ni inductoras o inhibidoras de las isoenzimas del citocromo P450 y no son metabolizadas por la glucoproteína P intestinal. Caspofungina se degrada lentamente en el hígado principalmente por hidrólisis, N-acetilación y degradación espontánea, mientras que micafungina sigue la vía catecol-O-metiltransferasa. Por otro lado, anidulafungina presenta degradación química a metabolitos inactivos<sup>55</sup>.

### 1.8.2. MICAFUNGINA

Es un inhibidor no competitivo dependiente de la concentración del 1,3-β-D-glucano sintasa. La micafungina es activa frente a *Candida* y *Aspergillus*, presentando efecto fungicida frente a *Candida*. En 2008 fue aprobado por la EMA en adultos, adolescentes de 16 años o más y pacientes de edad avanzada para las indicaciones<sup>56</sup>:

- Tratamiento de la candidiasis invasiva, con una dosis de 100mg/día y una duración, como mínimo, de 14 días. El tratamiento debe continuarse durante al menos una semana más tras la obtención de dos cultivos sanguíneos consecutivos negativos, y después de la resolución de los síntomas y signos clínicos de la infección.
- Tratamiento de la candidiasis esofágica en los pacientes en los que la terapia intravenosa es adecuada, con una dosis de 150mg/día y debe administrarse durante al menos una semana tras la resolución de los síntomas y signos clínicos.
- Profilaxis de la infección por *Candida* en pacientes sometidos a trasplante alogénico de células precursoras hematopoyéticas o en pacientes que se espera que puedan presentar neutropenia (recuento absoluto de neutrófilos < 500 células/microlitro) durante 10 o más días. La dosis utilizada es de 50mg/día y debiendo administrarse durante al menos una semana tras la recuperación del recuento de neutrófilos.

También está indicada en niños (neonatos incluidos) y adolescentes menores de 16 años para:

- Tratamiento de la candidiasis invasiva y la profilaxis de la infección por *Candida* en pacientes sometidos a trasplante alogénico de células precursoras hematopoyéticas o en pacientes que se espera que puedan presentar neutropenia (recuento absoluto de neutrófilos < 500 células/μl) durante 10 o más días.

#### 1.8.2.1 CARACTERÍSTICAS FARMACOCINÉTICAS DE MICAFUNGINA

La farmacocinética de micafungina es lineal en adultos y niños y no necesita de una dosis de carga. En neonatos prematuros (> 1.000 g) también es lineal, pero la vida

media es más corta y los porcentajes de aclaramiento son más rápidos que en niños mayores<sup>56</sup>.

Su metabolismo es hepático, especialmente por acción de arilsulfatasa y catecol-O-metiltransferasa. No requiere ajuste en presencia de insuficiencia renal, ni tampoco lo requiere por edad o peso. Debido a su elevada unión a proteínas, la micafungina no es dializable, por lo que no se requiere suplementar las dosis. Requiere reducción de dosis en insuficiencia hepática moderada y su experiencia en insuficiencia hepática grave es limitada<sup>56</sup>.

La farmacocinética de micafungina no se ve significativamente alterada por la coadministración de micofenolato mofetil, ciclosporina, tacrolimus, prednisona, sirolimus, nifedipino, fluconazol, voriconazol, itraconazol, anfotericina B, ritonavir o rifampicina. Por el contrario, micafungina no altera significativamente los valores de tacrolimus, voriconazol, anfotericina B, micofenolato mofetil, prednisona o fluconazol<sup>56</sup>.

Cuando micafungina se coadministra con sirolimus o nifedipina, los valores de éstos deben controlarse, dado que puede observarse un incremento de un 21% en el área bajo la curva de sirolimus y de un 18% en la de nifedipina. Además, se recomienda que se realice el seguimiento de los valores de itraconazol, porque puede observarse hasta un 22% de incremento<sup>44</sup>.

### **1.8.2.2 PERFIL DE SEGURIDAD**

El perfil de seguridad de micafungina se basa en los ensayos clínicos realizados en 3028 pacientes, de los cuales, 1013 pacientes presentaban candidiasis esofágica<sup>57,58</sup>, 989 candidiasis invasiva<sup>59,60,61</sup>, 375 aspergilosis invasiva<sup>62,63</sup> y en 651 pacientes fue utilizado en profilaxis de infecciones fúngicas sistémicas<sup>64</sup>. En estos ensayos, se representan una población crítica de pacientes con enfermedades graves, siendo la más frecuente el trasplante (26,1%), de los cuales un 57,4% fueron TPH. Un 10,7% de los pacientes presentaron una enfermedad hematológica y un 10,1% tuvieron una neoplasia o tumor sólido. Estos pacientes requirieron de múltiples fármacos, incluyendo quimioterapia antineoplásica, inmunosupresores sistémicos, terapia antiretroviral y antibióticos de amplio espectro.

En total, un 32,2% de los pacientes presentaron EA relacionados con el tratamiento. Las RAM notificadas con mayor frecuencia fueron náuseas (2,8%), incremento de la fosfatasa alcalina (FA) en sangre (2,7%), flebitis (2,5%), vómitos

(2,5%), incremento de la aspartato aminotransferasa (ASAT) (2,3%) e incremento de la alanino aminotransferasa (ALAT) (2,0%).

La incidencia global de reacciones hepáticas adversas en los ensayos clínicos fue de un 8,6%, siendo la mayoría leve y moderada. Las reacciones más frecuentes fueron el incremento de FA (2,7%), ASAT (2,3%), ALAT (2,0%), bilirrubina en sangre (1,6%) y las alteraciones en las pruebas de función hepática (1,5%). Un 1,1% interrumpieron el tratamiento debido a algún acontecimiento hepático.

El 5,6% de los pacientes presentaron EA hematológicos sospechosos de estar relacionados con micafungina. Los más frecuentes fueron leucopenia (1,9%), neutropenia (1,3%) y anemia (1%), aunque en los ensayos comparativos, no hubo diferencias significativas en la incidencia de acontecimientos adversos hematológicos relacionados con el tratamiento entre micafungina y anfotericina B liposomal<sup>60</sup>, fluconazol<sup>57</sup> o caspofungina<sup>59</sup>. Los EA que dieron lugar a la suspensión del tratamiento fueron bajos en estos estudios y tampoco mostró diferencias entre los tratamientos.

Las alteraciones electrolíticas, tales como hipopotasemia, hipomagnesemia, hipocalcemia e hiponatremia fueron sospechosos de estar relacionada con micafungina en un 2,1%, 1,2%, 1,2% y 0,5% de los pacientes, respectivamente. Ninguno de estos eventos fue limitante del tratamiento, y en este caso, micafungina mostró diferencias estadísticamente significativas frente a anfotericina B liposomal<sup>60</sup>.

La presentación de EA tipo alérgico mediado por histamina sucedió en un 5,4% de los pacientes. En dosis diarias de 150 mg mostró una mayor incidencia global de EA de tipo alérgico que fluconazol<sup>57</sup> y que caspofungina<sup>59</sup>. De los siete eventos relacionados con la infusión que fueron graves o llevó a la interrupción de la administración, cuatro ocurrieron durante la primera exposición con el fármaco del estudio. Ninguno fue potencialmente mortal.

Los EA en el lugar de inyección relacionados con el tratamiento se observaron en el 6,5% de los pacientes, siendo la más común la flebitis (2,5%), pero ninguno fue limitante del tratamiento. Los casos de flebitis se dieron principalmente en la población de pacientes infectados por VIH con vías periféricas. No hubo diferencias significativas en la tasa de reacciones en el lugar de inyección entre micafungina y el resto de comparadores, sin embargo, hubo una tendencia a una mayor incidencia en los pacientes tratados con micafungina.

Respecto a los EA renales que fueron relacionados con el tratamiento, se observó en un 1,7% de los pacientes. De estos, fueron más frecuentes el aumento de

la creatinina en sangre (0,7%) y el aumento de la urea en sangre (0,6%). Los EA graves renales relacionados con el tratamiento fueron experimentados por un 0,4% de los pacientes, de los cuales, en cuatro pacientes condujeron a la interrupción del tratamiento. En los ensayos comparativos, micafungina demostró una incidencia significativamente menor de EA renales.

En los estudios preclínicos realizados en ratas, tras un periodo de tratamiento de 3 meses o superior, se observó el desarrollo de focos de alteración hepatocitaria y de tumores hepatocelulares. El supuesto umbral para el desarrollo de tumores en ratas se encontraba aproximadamente en el rango de la exposición clínica. Por ello, se debe tener en cuenta la relevancia de este hallazgo para el uso terapéutico en humanos<sup>56</sup>.

### **1.8.2.3 EVENTOS ADVERSOS GRAVES**

En los ensayos, un total del 28,1% de los pacientes experimentó uno o más EA graves, independientemente de la causalidad, siendo un 25,8% en adultos no ancianos, 40,1% en adultos de edad avanzada, y un 34,1% en niños. Con mayor frecuencia las reacciones fueron insuficiencia respiratoria (3,1%), sepsis (2,7%), insuficiencia multiorgánica (1,2%), shock séptico (1,7%) y neumonía (1,1%).

Por otro lado, las RAM graves que fueron sospechosos de estar relacionados con micafungina, se produjeron en un 3,5% de los pacientes. Incluyeron a un 0,7% pacientes con un EA grave hepático, 0,4% pacientes con EA graves renales y en un 0,4% pacientes se produjo un EA alérgico grave o relacionada con la perfusión.

### **1.8.2.4 INTERRUPCIÓN DEBIDO A EVENTOS ADVERSOS**

Los EA que llevaron a la interrupción del tratamiento, independientemente de la causalidad, se produjo en un 13% de los pacientes. Aunque en un 3,4% presentaron un EA relacionado con el tratamiento que dio lugar a la interrupción del tratamiento, que incluyeron EA hepáticos, de tipo alérgico o relacionada con la infusión y renales.

### **1.8.2.5 EXPERIENCIA POSCOMERCIALIZACIÓN**

La mayoría de datos disponibles posteriores a la comercialización proceden de Japón, donde micafungina se comercializó por primera vez. Los EA reportados

parecen estar en consonancia con el perfil de seguridad conocido de micafungina en los ensayos clínicos.

En un estudio post-autorización que incluyó 1142 pacientes con micosis profundas causadas por *Candida* o *Aspergillus* en Japón<sup>65</sup> se observaron 562 RAM en el 28,5% de los pacientes. La mayoría de los EA se produjeron dentro de los siete días siguientes al inicio del tratamiento, y en 34 pacientes que fueron tratados durante 57 días o más, se observaron RAM en tres de ellos. En un 11,1% de los pacientes se produjo la interrupción del tratamiento debido a las RAM.

Las RAM más frecuentes fueron los trastornos hepatobiliares, registrados 265 eventos en 180 pacientes. Sin embargo, los evaluados como probables o definitivos fueron 27 eventos en 19 pacientes. Las segundas reacciones adversas más frecuentes fueron los trastornos de la sangre y del sistema linfático, observándose 140 eventos en 102 pacientes, de los cuales 5 fueron evaluados como probables o definitivos a micafungina.

Las RAM graves fueron reportadas en un 14,8%, incluyendo eventos hepatobiliares, de la sangre y del sistema linfático y renal. Según la relación causal, se evaluaron como definitivos o probables 6 reacciones en 5 pacientes (púrpura trombocitopénica idiopática, edema palpebral, reacción anafiláctica, insuficiencia respiratoria, función hepática anormal y trastorno renal). La incidencia fue alta en pacientes con micosis más grave y con una dosis más alta de micafungina ( $p = 0,001$  y  $p = 0,010$ , respectivamente). Ni la función renal ni hepática basal tuvo ningún efecto sobre la incidencia de las RAM.

En un estudio multicéntrico observacional realizado en Italia<sup>66</sup>, se incluyeron 108 pacientes con candidiasis invasiva confirmada o sospechada. Se observaron 4 RAM no graves, entre las que se encontraban anemia, rash, aumento de bilirrubina y temblor. Hubo un caso de reacción grave en el que hubo un aumento de enzimas hepáticas. En 4 casos se interrumpió el tratamiento (anemia, rash, incremento de bilirrubina e incremento de enzimas hepáticas).

### **1.8.3 ANIDULAFUNGINA**

La anidulafungina es un lipopéptido semisintético desarrollado a partir de la fermentación producida por *Aspergillus nidulans*. Como todas las equinocandinas, es un inhibidor no competitivo de la beta-1,3-D-glucano sintetasa. Tiene actividad in vitro

frente a un número importante de especies de *Candida* spp. y frente a especies resistentes a azoles. Cuenta también con una actividad in vitro frente a especies de *Aspergillus*<sup>68</sup>.

Anidulafungina fue aprobado por la EMA para el tratamiento de la candidiasis invasiva en pacientes adultos no neutropénicos, tras estudiarse en el ensayo pivotal principalmente en pacientes con candidemia, y sólo en un número limitado de pacientes neutropénicos. En 2014, se extendió la indicación tras la evaluación de los datos de eficacia y seguridad en pacientes neutropénicos con candidiasis invasiva y pacientes no neutropénicos con infección de tejido profundo por *Candida* spp<sup>67</sup>. Finalmente, se encuentra indicado en el tratamiento de candidiasis invasiva en pacientes adultos<sup>68</sup>.

Debe administrarse una dosis de carga única de 200 mg en el día uno, y posteriormente una dosis diaria de 100 mg. La duración del tratamiento se establecerá en función de la respuesta clínica del paciente, aunque debe continuarse por lo menos durante 14 días después del último cultivo positivo y no existen datos suficientes que avalen el uso de la dosis de 100 mg durante más de 35 días de tratamiento<sup>68</sup>.

### **1.8.3.1 CARACTERÍSTICAS FARMACOCINÉTICAS DE ANIDULAFUNGINA**

Presenta una farmacocinética lineal a las dosis usuales. El tiempo para alcanzar el estado estacionario es de aproximadamente 24h. Además, tiene una elevada unión a proteínas plasmáticas (>99%)<sup>68</sup>.

No se ha observado metabolismo hepático. No es ni sustrato ni inductor o inhibidor clínicamente relevante de las isoenzimas del citocromo P450. Experimenta una lenta degradación química a temperatura y pH fisiológico dando lugar a un péptido carente de actividad antifúngica. La semivida de degradación de anidulafungina in vitro bajo condiciones fisiológicas es de 24 horas aproximadamente. In vivo, el péptidos de degradación es eliminado principalmente mediante excreción biliar.

La semivida de eliminación de anidulafungina es de aproximadamente 24 horas, que caracteriza la mayor parte del perfil de concentraciones plasmáticas frente al tiempo, y una semivida terminal de 40-50 horas que caracteriza la fase de eliminación terminal<sup>68</sup>.

No requiere ajuste de dosis en función del peso, en población geriátrica, ni en insuficiencia hepática o renal. No está recomendado en menores de 18 años ni en el embarazo (categoría C). Por otro lado, no se recomienda ajuste de dosis en tratamiento concomitante con voriconazol, ciclosporina, tacrolimus, anfotericina B o rifampicina<sup>68</sup>.

### **1.8.3.2 PERFIL DE SEGURIDAD**

El perfil de seguridad de anidulafungina se basa en los ensayos clínicos realizados en 840 pacientes con candidemia/candidiasis invasiva que recibieron la dosis diaria recomendada de 100 mg. La duración media del tratamiento intravenoso en estos pacientes fue de 13,5 días (rango, de 1 a 38 días) y 119 pacientes recibieron anidulafungina durante  $\geq 14$  días<sup>67</sup>.

Durante el ensayo pivotal<sup>69</sup> se notificaron RAM relacionadas con la perfusión de anidulafungina. Éstas incluyeron rubor/sofocos (2,3%), prurito (2,3%), erupción (1,5%), y urticaria (0,8%). Otras reacciones adversas relacionadas con el tratamiento que ocurrieron en  $\geq 1\%$  de los pacientes durante el ensayo pivotal incluyeron hipopotasemia (3,1%), diarrea (3,1%), elevación del ALT (2,3%), enzimas hepáticas elevadas (1,5%), FA sérica elevada (1,5%) y bilirrubina sérica elevada (1,5%).

En este ensayo se comparó frente a fluconazol, y ambos agentes produjeron un número similar de EA relacionados con el tratamiento, con un 24% y 26% de los pacientes, respectivamente. La mayoría de éstos EA fueron de intensidad leve a moderada y rara vez motivaron la interrupción del tratamiento.

Se observó elevación de enzimas hepáticas relacionados con el tratamiento en más pacientes con fluconazol (7%) que con anidulafungina (2%;  $p = 0,03$ ). Además, significativamente más pacientes tratados con fluconazol que con anidulafungina suspendieron el fármaco del estudio debido a los EA ( $p = 0,02$ ). Por el contrario, tanto distress respiratorio como disnea fueron más frecuentes con anidulafungina que con fluconazol.

En el brazo de anidulafungina se observó una mayor incidencia de EA gastrointestinales en comparación con el brazo de fluconazol, con náuseas en el 21,6% frente al 11,2%, y vómitos en el 16,2% frente al 9,2%, respectivamente.

Otras RAM relacionadas con el fármaco incluidas en la base de datos del ensayo y que se notificaron como frecuentes (frecuencia entre 1/100 y 1/10) son coagulopatía, convulsiones, cefalea, erupción, prurito y rubor.

La eficacia de anidulafungina en pacientes adultos neutropénicos con CI confirmada microbiológicamente se evaluó en un análisis de datos agrupados procedentes de 5 ensayos prospectivos<sup>70</sup>. Se estudiaron 636 pacientes, entre los que se encontraban 53 pacientes neutropénicos y 131 pacientes con infección de tejido profundo. La duración media del tratamiento intravenoso fue de entre 10 y 14 días. Las RAM fueron generalmente de leves a moderadas y rara vez motivaron la interrupción del tratamiento.

### **1.8.3.3 EVENTOS ADVERSOS GRAVES**

En el ensayo pivotal de anidulafungina<sup>69</sup> frente a fluconazol aparecieron RAM graves en dos pacientes de cada grupo. En el grupo de anidulafungina un paciente tuvo fibrilación auricular y otro paciente sufrió convulsiones.

En los ensayos de pacientes neutropénicos, los sujetos tratados con anidulafungina tuvieron un EA con resultado de muerte en el 47,2% de los sujetos neutropénicos, el 32,1% de los sujetos con infección de tejido profundo y el 42,1% de los sujetos con *C. krusei*<sup>70</sup>. Los casos individuales que resultaron en muerte en las tres poblaciones se revisaron cuidadosamente y se concluyó que se debieron a la enfermedad subyacente del paciente o sus complicaciones o comorbilidades.

### **1.8.3.4 INTERRUPCIÓN DEBIDO A EVENTOS ADVERSOS**

Los EA que condujeron a la interrupción del fármaco en estudio en el ensayo pivotal se produjeron en 27 pacientes que recibieron fluconazol y 15 que recibieron anidulafungina ( $p= 0,02$ ). Muchos de estos EA no fueron efectos tóxicos comúnmente asociados al fármaco, sino que fueron síntomas y signos compatibles con empeoramiento del estado clínico.

Las principales causas de las discontinuaciones del tratamiento en pacientes neutropénicos fueron las enfermedades subyacentes, dando lugar a la interrupción definitiva de anidulafungina en el 18,9% de los sujetos neutropénicos, el 6,9% de los sujetos con infección de tejido profundo y un 15,8% de los sujetos con *C. krusei*. Se

produjo una interrupción del tratamiento debido a anidulafungina en dos sujetos neutropénicos: hipotensión y taquicardia en un paciente y convulsión en el otro. La convulsión continuó a pesar de la interrupción de la anidulafungina.

#### **1.8.4 CASPOFUNGINA**

La caspofungina es un lipopéptido semisintético del grupo de las equinocandinas, que inhibe de forma no competitiva la beta-1,3-D-glucano sintetasa de la pared celular de un número de hongos clínicamente importantes, incluyendo *Aspergillus* y *Candida spp.*

Fue aprobado por la EMA para el tratamiento de<sup>71</sup>:

1. Candidiasis invasora en pacientes adultos o pediátricos.
2. Aspergilosis invasora en pacientes adultos o pediátricos que son refractarios o intolerantes a la amfotericina B, formulaciones de lípidos de amfotericina B y/o itraconazol.
3. Tratamiento empírico de infecciones fúngicas presuntas (tales como *Candida* o *Aspergillus*) en pacientes adultos o pediátricos neutropénicos y con fiebre.

Se debe administrar una sola dosis de carga de 70 mg en el día 1, seguida de 50 mg diarios posteriormente. En pacientes que pesen más de 80 kg, se recomiendan 70 mg a diario tras la carga inicial de 70 mg. En los pacientes pediátricos (de 12 meses a 17 años), la dosificación se deberá basar en la superficie corporal del paciente<sup>71</sup>.

##### **1.8.4.1 CARACTERÍSTICAS FARMACOCINÉTICAS DE CASPOFUNGINA**

Presenta una farmacocinética no lineal, con una elevada unión a albúmina y distribución a los tejidos, que es máxima a los 1,5 – 2 días<sup>71</sup>.

En su metabolismo no interviene el citocromo P450, siendo las principales vías de metabolización la hidrólisis de péptidos y la N-acetilación. En estudios clínicos, caspofungina no indujo ni inhibió el metabolismo de otros fármacos mediante CYP3A4. Tampoco es sustrato de la glucoproteína P.

Presenta una excreción lenta y una semivida de eliminación de 12 a 15 días. Una pequeña cantidad de caspofungina se excreta sin cambios por la orina (alrededor del 1,4 % de la dosis). En pacientes adultos con insuficiencia hepática moderada o en pacientes de elevado peso puede ser necesario un ajuste de la dosis<sup>71</sup>.

#### 1.8.4.2 PERFIL DE SEGURIDAD

En los ensayos pivotaes<sup>72,73,74</sup>, se incluyeron 843 pacientes adultos, 478 recibieron caspofungina en dosis mayor a 50 mg y 220 recibieron placebo o agentes comparadores. Los datos de seguridad incluyeron infecciones tanto de *Candida* (n = 277) como de *Aspergillus* (n = 72). En los ensayos, 50 mg fue la dosis más administrada para una duración media del tratamiento de 16 días. La duración total en los pacientes con *Aspergillus* fue más larga, con una duración media de la terapia de 33,7 días (rango de 1 a 162 días).

En el estudio de tratamiento empírico, los pacientes habían recibido quimioterapia antineoplásica o se habían sometido a TPH. En los estudios participaron pacientes con infecciones documentadas de *Candida* spp, presentado la mayoría enfermedades subyacentes graves (neoplasia hematológica o de otro tipo, cirugía mayor reciente, VIH) que requerían múltiples medicaciones concomitantes.

La incidencia general de EA en los ensayos fue del 13,8% e inferior a la anfotericina B y similar a los de fluconazol. Las RAM más comunes relacionadas con el tratamiento incluyeron reacciones en el lugar de la infusión (15,1%), cefalea (8,2%) y prurito (1,7%). Las más frecuentes relacionados con el fármaco fueron la elevación del la ALT sérico (2,7%) o AST (2,7%). Las reacciones más comunes relacionadas con la infusión por caspofungina fueron prurito (5,2%), edema e inflamación (3,4%), eritema (3,4%) y dolor (3,4%).

Se realizó una revisión de los datos de seguridad de caspofungina en 32 ensayos clínicos<sup>75</sup>, incluidos 17 estudios de Fase I en adultos y 15 estudios de Fase II-III en pacientes adultos y pediátricos. Los diversos estudios examinaron la seguridad y la eficacia en el tratamiento de la candidiasis esofágica, la CI, la aspergilosis invasiva y como terapia empírica en la sospecha de IFI en pacientes con fiebre persistente y neutropenia. Se administró caspofungina durante un máximo de 196 días a dosis diarias que oscilaban entre 5 mg y 210 mg.

De 1951 pacientes, se notificaron en el 41,8% de los sujetos un EA que se clasificó como relacionada con el tratamiento. Los EA relacionados con el fármaco más frecuentes fueron fiebre (9,3%), escalofríos (5,2%), aumento de ALAT (6,5%), aumento de ASAT (6,0%) y aumento de la FA (5,2%).

#### **1.8.4.3 EVENTOS ADVERSOS GRAVES**

La mayoría de los eventos adversos graves ocurridos durante los ensayos pivotaes no se consideraron relacionados con la caspofungina. La aparición de infiltrados pulmonares y de hipocalcemia fueron los únicos EA graves relacionados con la administración de caspofungina<sup>76</sup>.

En la revisión realizada de todos los ensayos clínicos, los EA graves ocurrieron en el 27,3% de los pacientes que recibían caspofungina. Sin embargo, la incidencia de AE graves atribuibles a caspofungina fue del 0,8%.

#### **1.8.4.4 INTERRUPCIÓN DEBIDO A EVENTOS ADVERSOS**

La interrupción debido a un EA clínico se produjo en el 3,3% de los sujetos en todos los grupos de tratamiento, muchos de los cuales tenían otras terapias concomitantes.

En la revisión de todos los ensayos clínicos, la interrupción del tratamiento debido a un EA relacionada con caspofungina fue del 2,7%. El EA más común que condujo a la interrupción del tratamiento fue la erupción cutánea, que se produjo en el 2,4% de los pacientes, de los cuales, un 31,9% interrumpieron la terapia por esta razón<sup>76</sup>.

#### **1.8.5 AZOLES**

Los antifúngicos azoles son un grupo de fármacos fungistáticos sintéticos que se caracterizan por poseer un anillo imidazólico libre unido mediante enlace C-N a otros anillos aromáticos. En función del número de nitrógenos que posee el anillo imidazólico se dividen en imidazoles y triazoles, entre los que se incluyen fluconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol e isavuconazol<sup>77</sup>.

Los fármacos de esta clase ofrecen actividad contra muchos patógenos fúngicos sin los efectos nefrotóxicos graves observados con anfotericina B, por lo que son de los agentes antifúngicos más utilizados<sup>15</sup>.

#### **1.8.5.1 MECANISMO DE ACCIÓN DE LOS AZOLES**

Inhiben las enzimas oxidativas asociadas al citocromo P450 produciendo una alteración en la permeabilidad de la membrana de las células fúngicas, y producen la acumulación de peróxido de hidrógeno capaz de lesionar la estructura de las organelas intracelulares del hongo.

#### **1.8.5.2 ESPECTRO DE ACTIVIDAD**

Los triazoles han demostrado una actividad similar contra la mayoría de las especies de *Candida*<sup>78</sup>. Fluconazol es activo frente a la mayoría de especies de *Candida* spp, sin embargo gran parte de cepas de *C. glabrata* y *C. krusei* son resistentes, y carece de actividad frente a *Aspergillus* spp. Por su parte, voriconazol es el triazol con mayor espectro antifúngico, siendo activo frente a todas las especies de *Candida*, incluidas *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. parapsilosis* y *C. tropicalis*, además de presentar actividad frente a *Aspergillus* spp.

La acción fungicida requiere concentraciones muy elevadas, por lo que si la terapéutica a dosis fungistáticas no se administra durante suficiente tiempo, pueden producirse recaídas.

#### **1.8.5.3 FARMACOCINÉTICA**

La biodisponibilidad por vía oral del grupo de los azoles es elevada, siendo la de fluconazol mayor al 80% y voriconazol prácticamente el 100%. El fluconazol es muy hidrosoluble y se absorbe muy bien incluso en presencia de alimentos o antiácidos. La absorción es máxima del voriconazol cuando se administra una hora antes o una hora después de las comidas.

Fluconazol se distribuye fácilmente por el organismo debido a la escasa unión a proteínas plasmáticas, y presenta una eliminación mayoritaria por vía renal, mientras

que voriconazol se metaboliza ampliamente en hígado vía citocromo P450 siendo necesario ajustar la dosis en casos de insuficiencia hepática.

Debido al lugar de metabolización de este grupo de antifúngicos son importantes las interacciones farmacológicas en la práctica clínica. Los inhibidores o inductores de estas enzimas pueden aumentar o disminuir, respectivamente, las concentraciones plasmáticas de los azoles.

### 1.8.6 FLUCONAZOL

Fluconazol es un fármaco antifúngico triazólico. Su mecanismo de acción fundamental consiste en la inhibición del citocromo P-450 fúngico mediado por la desmetilación del 14-alfa-lanosterol, cuya acumulación se relaciona con la pérdida de ergosterol en la membrana de la célula fúngica. Presenta una actividad antifúngica frente a las especies de *Candida* más comunes clínicamente. Para *C. glabrata* muestra un amplio rango de sensibilidad, sin embargo *C. krusei* es resistente a fluconazol.

Se encuentra autorizado por la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) para el tratamiento de las siguientes indicaciones en adultos<sup>79</sup>:

- Meningitis criptocócica
- Coccidioidomicosis
- Candidiasis invasiva
- Candidiasis de las mucosas incluyendo las candidiasis orofaríngea y esofágica, candiduria y candidiasis mucocutánea crónica.
- Candidiasis oral atrófica crónica (asociada al uso de prótesis dentales) cuando la higiene dental o el tratamiento tópico sean insuficientes.

También se encuentra indicado para la profilaxis de:

- Recaídas de meningitis criptocócica en pacientes con alto riesgo de recaídas.
- Recaídas de Candidiasis orofaríngea y esofágica en pacientes con infección por VIH quienes tienen gran riesgo de experimentar recaídas.
- Profilaxis de infecciones por *Candida* en pacientes con neutropenia prolongada (tales como pacientes con neoplasias hematológicas que reciben quimioterapia o pacientes receptores de un Trasplante Hematopoyético de Células Madre)

La dosis debe basarse en la naturaleza y en la gravedad de la infección fúngica. En la candidiasis invasiva la dosis será de una dosis de carga de 800 mg el primer día y de 400 mg al día en las dosis posteriores.

En los grandes ensayos clínicos, fluconazol demostró una eficacia comparable a la anfotericina B desoxicolato para el tratamiento de la candidemia<sup>80</sup> y también se considera como terapia estándar para la candidiasis orofaríngea, esofágica y vaginal, así como infecciones del tracto urinario<sup>15</sup>.

#### **1.8.6.1 CARACTERÍSTICAS FARMACOCINÉTICAS DE FLUCONAZOL**

Disponible en preparaciones orales e intravenosas, el fluconazol es muy hidrófilo y se absorbe fácilmente, con una biodisponibilidad oral que da como resultado concentraciones iguales al 90% de las obtenidas por administración intravenosa. La absorción por vía oral no se ve afectada por la administración conjunta de alimentos<sup>79</sup>.

Las concentraciones plasmáticas son proporcionales a la dosis. Un 90% de los niveles en estado de equilibrio se alcanzan a los 4 ó 5 días tras dosis múltiples una vez al día. La administración de una dosis de carga (el día 1), doble de la dosis diaria habitual, eleva los niveles plasmáticos al 90% de los niveles en estado de equilibrio, ya el día 2.

Presenta una unión a proteínas plasmáticas baja (11-12%) y la penetración en todos los líquidos corporales estudiados es alta. Entre los triazoles, fluconazol tiene la mayor penetración en el líquido cerebroespinal y en el vítreo, que le lleva a presentar concentraciones por encima del 70% de aquellas en suero. Por esta razón, se utiliza a menudo en el tratamiento de infecciones por *Candida* en el sistema nervioso central e intraocular. Además, alcanza concentraciones de orina que son 10-20 veces las concentraciones en el suero<sup>79</sup>.

Se metaboliza muy poco, de una dosis radiactiva, solo el 11% se excreta metabolizado en orina. Además, es un inhibidor selectivo de los isoenzimas CYP2C9 y CYP3A4, por lo que pueden existir interacciones potencialmente significativas, que requieran ajuste de dosis o frecuencia, seguimiento adicional o selección de terapia alternativa.

La semivida de eliminación plasmática de fluconazol es aproximadamente de 30 horas, permitiendo una dosificación diaria. Su eliminación es preferentemente renal,

apareciendo en la orina el 80% de la dosis sin modificar, por lo que es la opción de tratamiento preferida para la cistitis sintomática, aunque son necesarios los ajustes de la dosis en pacientes con función renal comprometida<sup>79</sup>.

#### **1.8.6.2 PERFIL DE SEGURIDAD**

Las RAM más frecuentemente notificadas, con una frecuencia mayor a 1/10 son<sup>79</sup>: dolor de cabeza (2% a 13%), dolor abdominal (2% a 6%), diarrea (2% a 3%), náuseas (2% a 7%), vómitos (2% a 5%), elevación de la ALAT y de la ASAT (2%), aumento de la FA en sangre y erupción (2%).

Fluconazol presenta una significativa menor toxicidad en relación con las anfotericinas lipídicas, fundamentalmente en la elevación de los valores de creatinina, anemia, alteraciones iónicas o asociadas a la perfusión. La ausencia de toxicidad renal es uno de los principales valores a favor del uso de fluconazol en pacientes con candidemia.

En un metanálisis<sup>81</sup>, se encontró que fluconazol tenía mejores perfiles de seguridad hepática que los otros agentes antifúngicos, y con un menor porcentaje de terminación del tratamiento por anomalías en los resultados de laboratorio de la función hepática.

#### **1.8.6.3 EVENTOS ADVERSOS GRAVES**

Se han notificado casos de prolongación QTc y torsade de pointes asociados al uso de fluconazol, generalmente dosis altas o en combinación con agentes conocidos por prolongar el intervalo QT.

Se han observado casos de toxicidad hepática grave, como hepatitis, colestasis o insuficiencia hepática fulminante. Además, casos de mareos o convulsiones y trastornos exfoliativos raros de la piel<sup>79</sup>.

#### **1.8.6.4 EXPERIENCIA POSCOMERCIALIZACIÓN**

Tras la comercialización y a través de comunicaciones de RAM<sup>82</sup>, se han informado de casos, con una frecuencia menor al 1%, de agranulocitosis, angioedema,

colestasis, diaforesis, somnolencia, fatiga, fiebre, insuficiencia hepática, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, hipokalemia, insomnio, leucopenia, mialgia, neutropenia, parestesia, intervalo QT prolongado en ECG y convulsiones.

En tratamientos prolongados puede producir arritmias cardíacas, y con dosis elevadas se han descrito casos de alopecia. Excepcionalmente puede desarrollar síndrome de Stevens–Jonson, principalmente en población de alto riesgo con sida y en pacientes oncológicos.

### 1.8.7 VORICONAZOL

Voriconazol actúa interfiriendo la actividad del citocromo P450, que disminuye la síntesis de ergosterol, esterol principal en la membrana celular de hongos inhibiendo así la formación de la misma. El voriconazol se desarrolló mediante la modificación estructural del fluconazol, aumentando así el espectro de actividad<sup>77</sup>.

Muestra actividad antifúngica frente a especies de *Candida*, incluyendo *C. krusei* resistente a fluconazol y cepas resistentes de *C. glabrata* y *C. albicans*, y una actividad fungicida frente a las especies de *Aspergillus*<sup>84</sup>.

En la mayoría de los pacientes se recomienda el voriconazol como tratamiento primario de la AI<sup>83</sup>. En el tratamiento de la candidemia en pacientes no neutropénicos, aunque es eficaz, ofrece pocas ventajas respecto a fluconazol y se recomienda a modo de terapia oral en descenso en casos seleccionados de candidiasis provocada por *C.krusei* ó *C.glabrata* susceptible a voriconazol<sup>15</sup>.

Actualmente, se encuentra indicado en adultos y niños de 2 años de edad o mayores, para<sup>84</sup>:

- Tratamiento de aspergilosis invasiva.
- Tratamiento de candidemia en pacientes no neutropénicos.
- Tratamiento de infecciones invasivas graves por *Candida* (incluyendo *C. krusei*) resistentes a fluconazol.
- Tratamiento de infecciones fúngicas graves por *Scedosporium* spp. y *Fusarium* spp.
- Profilaxis de infecciones fúngicas invasivas en los receptores de trasplantes alogénicos de células madre hematopoyéticas (TCMH) de alto riesgo.

El tratamiento en pacientes adultos por vía intravenosa debe iniciarse con la dosis de carga 6 mg/kg cada 12 horas para alcanzar concentraciones plasmáticas el día 1 cercanas al equilibrio estacionario. A partir del segundo día se recomienda 4 mg/kg dos veces al día.

Para la utilización por vía oral, se recomienda en pacientes con un peso igual o superior a 40 kg, una dosis de carga de 400 mg cada 12 horas (durante las primeras 24 horas), y una dosis de mantenimiento de 200 mg dos veces al día. En pacientes con peso menor a 40 kg, una dosis de carga de 200 mg cada 12 horas (durante las primeras 24 horas), y una dosis de mantenimiento de 100 mg dos veces al día. No es necesario ajustar la dosis de voriconazol oral en la insuficiencia renal<sup>84</sup>.

#### **1.8.7.1 CARACTERÍSTICAS FARMACOCINÉTICAS DE VORICONAZOL**

La farmacocinética de voriconazol es no lineal debido a la saturación de su metabolismo. Al aumentar la dosis se obtienen incrementos de la exposición superiores a los proporcionales<sup>84</sup>.

Tras su administración por vía oral se absorbe rápidamente en ayunas, llegando a la concentración máxima en 2 horas. Presenta una biodisponibilidad oral del 96%. Por otro lado, las comidas ricas en grasas interfieren en la absorción del voriconazol disminuyendo la concentración máxima y el área bajo la curva (34% y 24% respectivamente).

Presenta una extensa distribución en los tejidos, y su unión a proteínas plasmáticas, se estima que es del 58%. Se metaboliza en el hígado, a través del sistema del citocromo P-450, por lo que deben considerarse algunas interacciones potenciales con otros fármacos que comparten su misma vía metabólica.

Presenta una eliminación por metabolismo hepático y menos de un 2% de la dosis excretada por orina corresponde al fármaco inalterado. La mayor parte del fármaco (>94%) se excreta durante las primeras 96h tras administración oral e intravenosa. La semivida de eliminación depende de la dosis y es de aproximadamente 6 horas con 200 mg por vía oral<sup>84</sup>.

### 1.8.7.2 PERFIL DE SEGURIDAD

El perfil de seguridad de voriconazol en adultos se basa en datos de seguridad referentes a más de 2000 sujetos. De ellos, 1.603 pacientes adultos en ensayos clínicos en tratamiento y otros 270 adultos en profilaxis. Esto representa una población heterogénea, incluyendo pacientes con neoplasias hematológicas, pacientes infectados por VIH con candidiasis esofágica e infecciones fúngicas refractarias, pacientes no neutropénicos con candidemia o aspergilosis y voluntarios sanos<sup>84</sup>.

Las RAM notificadas más frecuentemente fueron alteración visual, pirexia, erupción cutánea, vómitos, náuseas, diarrea, cefalea, edema periférico, prueba anormal de función hepática, dificultad respiratoria y dolor abdominal<sup>84</sup>.

En los pacientes incluidos en los ensayos, las alteraciones visuales, incluyendo fotopsia o destellos de luz, se han comunicado en el 19% de los pacientes, fotofobia en 2% y cambios en la percepción del color en 1%. Estos efectos son transitorios y se asocian con dosis o concentraciones séricas más altas. Suele ocurrir en los 30 minutos tras la administración oral o intravenosa y los síntomas suelen durar entre 30 a 60 minutos, aunque en algunos pacientes pueden prolongarse durante horas.

La incidencia global del aumento de las transaminasas por encima de tres veces el límite superior de la normalidad fue del 18,0% en los adultos y del 25,8% en los sujetos pediátricos que recibieron voriconazol para uso terapéutico y profiláctico. Las alteraciones de las pruebas de función hepática pueden estar asociadas a mayores concentraciones plasmáticas y/o dosis. En la mayoría de los casos estas alteraciones se resolvieron durante el tratamiento con o sin ajuste de dosis, siendo necesaria, en algunos casos, la suspensión del tratamiento<sup>84</sup>.

La erupción cutánea asociada con voriconazol se ha observado en un 7% de los pacientes incluidos en ensayos clínicos. Un tipo de erupción que se observa es la reacción de fotosensibilidad. En muchos casos, lleva a la interrupción del tratamiento y desaparece con la retirada de la terapia.

Durante la perfusión de la presentación intravenosa de voriconazol en individuos sanos, han tenido lugar reacciones de tipo anafilactoide, incluyendo enrojecimiento facial, fiebre, sudoración, taquicardia, opresión en el pecho, disnea, desmayo, náuseas, prurito y erupción. Los síntomas aparecían inmediatamente tras el inicio de la perfusión<sup>84</sup>.

### **1.8.7.3 EVENTOS ADVERSOS GRAVES**

En pacientes con otros trastornos subyacentes graves se ha asociado voriconazol a casos de toxicidad hepática grave, incluyendo ictericia, hepatitis y fallo hepático letales.

Se han notificado casos de prolongación del intervalo QT, torsades de pointes, paro cardíaco y muerte súbita en pacientes que recibieron voriconazol. Se informaron en pacientes gravemente enfermos con comorbilidades múltiples y/o uso concomitante de otros fármacos que también podrían haber prolongado el intervalo QT<sup>85</sup>.

Un efecto adverso grave que debe distinguirse de las alteraciones menores de la visión, es el de las alucinaciones visuales, que han sido comunicados en un 16% de los pacientes<sup>86</sup> y se deben a la toxicidad neurológica relacionada con las concentraciones séricas de voriconazol mayores a 5,5 mcg / mL y que desaparecen cuando la concentración sérica se reduce. Los pacientes con toxicidad neurológica también pueden presentar confusión, agitación, movimientos mioclónicos y alucinaciones auditivas<sup>86</sup>.

### **1.8.7.4 EXPERIENCIA POSCOMERCIALIZACIÓN**

Posterior a su comercialización, se ha modificado la ficha técnica en relación a los efectos adversos informados, como la taquicardia ventricular, pancreatitis en niños, casos de alopecia y una mayor incidencia de RAM dermatológicas en niños que en adultos<sup>84</sup>.

Otro evento adverso notificado es la periostitis, que aparece en pacientes que han estado tomando voriconazol durante muchos meses<sup>87</sup>. Parece ser debido al exceso de fluoruro y típicamente se presenta como dolor óseo, fosfatasa alcalina elevada y hallazgos característicos a lo largo del periostio de los huesos afectados en radiografías simples y exploraciones óseas.

### **1.8.8 ANFOTERICINA B LIPOSOMAL**

La anfotericina B es un agente antifúngico polieno con actividad in vitro contra una amplia variedad de patógenos fúngicos, entre ellos, *Candida spp* y *Aspergillus spp*. Ejerce su efecto antifúngico por la disrupción de la síntesis de la pared celular de

los hongos, tras unirse a esteroides, principalmente ergosterol, y que conduce a la formación de poros que permiten la fuga de los componentes celulares<sup>90</sup>.

Dependiendo de la concentración de anfotericina B que se consiga obtener en los fluidos corporales y la sensibilidad de los hongos actúa como fungistático o fungicida. Se ha sugerido que los daños que anfotericina B puede producir en células humanas o fúngicas podrían compartir mecanismos comunes.

Actualmente, anfotericina B sigue siendo el tratamiento estándar para muchas IFI, sin embargo, debido a las toxicidades asociadas con su uso intravenoso, junto con la disponibilidad de opciones de tratamiento más seguras, con frecuencia se reserva para pacientes que presentan infecciones fúngicas graves, o que son incapaces de tolerar agentes antifúngicos alternativos.

La formulación liposómica de anfotericina B presenta un amplio espectro de actividad contra levaduras y mohos comparables a la anfotericina B desoxicolato pero con un perfil de seguridad más favorable que reduce significativamente las toxicidades limitantes<sup>88</sup>. Los liposomas son vesículas esféricas, cerradas, formadas a partir de una variedad de sustancias anfífilas, tales como fosfolípidos, los cuales, cuando se exponen a soluciones acuosas se disponen en bicapas concéntricas. La eficacia y seguridad de la anfotericina B liposomal se ha informado en una serie de ensayos comparativos aleatorizados<sup>88,89</sup>.

Actualmente, se encuentra indicado por la AEMPS en ficha técnica para<sup>90</sup>:

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

Para las micosis sistémicas confirmadas y el tratamiento empírico, se recomienda comenzar con una dosis diaria de 1 mg/kg de peso, y se puede incrementar paulatinamente a 3 mg/kg. En casos concretos de infecciones micóticas extremadamente graves se pueden utilizar dosis de hasta 5 mg/kg/día. Se debe administrar por perfusión intravenosa durante un periodo comprendido entre 30 y 60 minutos<sup>90</sup>.

En el tratamiento empírico de infecciones fúngicas no se observaron diferencias estadísticamente significativas en eficacia entre las dosis de 1 mg/kg/día y 3 mg/kg/día, y en aspergilosis invasiva, tampoco se observaron diferencias estadísticamente significativas en eficacia entre 1 mg/kg/día y 4 mg/kg/día<sup>90</sup>.

#### **1.8.8.1 FARMACOCINÉTICA DE ANFOTERICINA B LIPOSOMAL**

El perfil farmacocinético se ha determinado en pacientes con cáncer y neutropenia febril y en pacientes con trasplante de médula ósea, que recibieron perfusiones de una hora de duración de entre 1 y 7,5 mg/kg/día durante un período de entre 3 y 20 días. Presenta mayores concentraciones plasmáticas y un mayor tiempo de exposición tras la administración en comparación con anfotericina B convencional.

Tras la administración de anfotericina B liposomal, el estado de equilibrio se alcanza generalmente dentro de los cuatro primeros días de dosificación. Tras la primera dosis la cinética no es lineal, ya que las concentraciones séricas son mayores que las proporcionales con el incremento de dosis. Esta respuesta no proporcional a la dosis parece ser debida a la saturación del aclaramiento del sistema reticuloendotelial.

El volumen de distribución durante el día uno y en el estado de equilibrio sugiere que se produce una extensa distribución tisular. Después de la administración repetida de la vida media de eliminación terminal es de aproximadamente 7 horas. Debido al tamaño de los liposomas, no hay filtración glomerular ni eliminación renal, por ello, se evita la interacción de la anfotericina B con las células de los túbulos distales y se reduce el potencial de nefrotoxicidad observado con las presentaciones de anfotericina B convencional<sup>90</sup>.

#### **1.8.8.2 PERFIL DE SEGURIDAD**

Según los datos de ensayos clínicos aleatorizados y controlados<sup>91,92</sup>, en los que se comparó anfotericina B liposomal frente a la anfotericina B convencional, las RAM notificadas fueron considerablemente menos graves y menos frecuentes en los pacientes tratados con anfotericina B liposomal, con una reducción en las reacciones relacionadas con la infusión y la nefrotoxicidad. La incidencia de nefrotoxicidad con anfotericina B liposomal ha demostrado ser inferior a la descrita en la anfotericina B convencional (14,5% frente a 32,5%)<sup>93</sup>. Para anfotericina B liposomal, la nefrotoxicidad

presenta una frecuencia entre el 14% y el 47% y el aumento de la creatinina sérica entre un 18% y un 40%<sup>94</sup>.

Durante la administración de anfotericina B, las RAM relacionadas con la perfusión más frecuente son fiebre, rigidez y escalofríos. Las reacciones menos frecuentes relacionadas con la perfusión pueden consistir en opresión o dolor torácico, disnea, broncoespasmo, rubefacción, taquicardia, hipotensión y dolor musculoesquelético. Estos síntomas remiten rápidamente al suspender la perfusión y pueden no ocurrir con cada dosis siguiente, cuando se disminuye la velocidad de la perfusión o prevenirse mediante el uso de medicación<sup>90</sup>.

Otras RAM más frecuentemente notificadas con una frecuencia elevada son anemia (27% a 48%), leucopenia (15% a 17%), hipopotasemia (15% a 50%), hiperglucemia (8% a 23%), hipocalcemia (5% a 18%), hiponatremia (9% a 12%), hipertensión (8% a 20%), taquicardia (9% a 19%), edema periférico (15%), dolor torácico (8% a 12%), flebitis (9% a 11%), náuseas (16% a 40%), vómitos (11% a 32%), diarrea (11% a 30%), dolor abdominal (7% a 20%), estreñimiento (15%) insomnio (17% a 22%), ansiedad (7% a 14%), erupción cutánea (5% a 25%), aumento de la FA (7% a 22%), hiperbilirrubinemia ( $\leq$ 18%), aumento de ALAT (15%) y aumento de ASAT (13%)<sup>90</sup>.

### **1.8.8.3 EXPERIENCIA POSCOMERCIALIZACIÓN**

Según las notificaciones y la experiencia pos comercialización en pacientes tratados con anfotericina B liposomal otras RAM que se dan serían agranulocitosis, angioedema, broncoespasmo, cianosis, eritema, cistitis hemorrágica, hipoventilación, rabdomiolisis.

## OBJETIVOS

---

## **2. OBJETIVOS**

- 1.** Describir las características clínicas y epidemiológicas de los pacientes con diagnóstico de candidemia y aspergilosis invasiva en un hospital de tercer nivel.
- 2.** Estudiar la frecuencia, gravedad y causalidad de los eventos adversos descritos y comparar el perfil de seguridad de los diferentes antifúngicos.
- 3.** Determinar los factores predictivos de aparición de eventos adversos en pacientes que reciben tratamiento antifúngico.

# MATERIAL Y MÉTODOS

---

### **3. MATERIAL Y MÉTODOS**

#### **3.1 Diseño del estudio**

Se ha diseñado un estudio observacional retrospectivo.

#### **3.2 Ámbito**

El estudio se ha realizado en el Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca de Murcia. Es un hospital público y de tercer nivel perteneciente a la red de hospitales del Servicio Murciano de Salud, contando en la actualidad con 863 camas útiles y que atiende a una población aproximada de 426.660 personas.

#### **3.3 Población y período de estudio**

Fueron seleccionados todos los pacientes ingresados en el Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca en tratamiento con equinocandinas, fluconazol, voriconazol o anfotericina B liposomal para el tratamiento de la Candidemia o de la Aspergilosis.

El periodo en el que se revisaron las historias de pacientes que recibieron los antifúngicos de estudio comprende desde enero de 2008 a enero de 2016.

#### **3.4 Criterios de inclusión**

Se incluyeron a los pacientes con los siguientes criterios:

- Mayores de 18 años ingresados en servicios médico-quirúrgicos.
- En tratamiento con equinocandinas, fluconazol, voriconazol o anfotericina B liposomal y con una duración igual o mayor a cinco días.
- Con al menos un hemocultivo positivo para *Candida* spp o que reúnan criterios de aspergilosis invasiva probada, probable o posible según los criterios de la EORTC/MSG<sup>98</sup>.

### **3.5 Criterios de exclusión**

Se excluyeron del análisis a los pacientes:

- Menores de 18 años
- Con un tratamiento antifúngico como profilaxis.
- Sin un hemocultivo positivo para *Candida* spp o sin criterios de aspergilosis invasiva probada, probable o posible según los criterios de la EORTC/MSG.
- Duración del tratamiento antifúngico menor a cinco días.
- Ingresados en el Servicio de Maternidad
- Pacientes de los que no se pudo localizar la historia clínica para su revisión en el Servicio de Documentación Clínica.

### **3.6 Instrumentos del estudio**

#### **3.6.1 Fuente de los datos**

Para la selección de pacientes se utilizaron los siguientes programas informáticos:

- Sistema de prescripción electrónica asistida (PEA) (Silicon®).
- Programa de gestión del Servicio de Farmacia (Sinfhos®).

Como apoyo en la revisión de historias clínicas se utilizó:

- Historia clínica electrónica (Selene®)
- Historias clínicas solicitadas al Servicio de Documentación Clínica.

La metodología llevada a cabo ha consistido en la revisión de las historias clínicas de los pacientes que cumplieren los criterios de inclusión. Dicha revisión se realizó con el siguiente procedimiento:

1. A través del sistema PEA y del programa de gestión Sinfhos® se seleccionaron aquellos pacientes en tratamiento con equinocandinas, fluconazol, voriconazol o anfotericina B liposomal incluidos en el período seleccionado del estudio y con una duración igual o superior a cinco días de tratamiento.
2. Posteriormente, se revisaron las historias clínicas a través del programa Selene® para seleccionar aquellos pacientes que hubieran presentado un

hemocultivo positivo para *Candida* spp o diagnóstico de aspergilosis invasiva probada, probable o posible según los criterios de la EORTC/MSG.

3. Se solicitaron las historias clínicas al Servicio de Documentación Clínica y posteriormente fueron revisadas de forma retrospectiva por el propio investigador y un médico adjunto del Servicio de Medicina Interna Infecciosas.
4. Durante la revisión se registraron las variables analizadas y los posibles EA. Posteriormente dichos EA eran evaluados y clasificados.

### 3.6.2 Variables analizadas

Las diversas variables analizadas se presentan a continuación:

#### ➤ Características demográficas de los pacientes

Se incluyeron las variables de edad, sexo y peso.

Para la clasificación de los pacientes en base a sus comorbilidades se utilizó el índice de Charlson<sup>95</sup> (anexo I), simple y ajustado por edad, que atribuye una puntuación de uno a seis a distintas entidades nosológicas asociadas con mortalidad. Se incluyen como variables:

- **Suman un punto:** el infarto agudo de miocardio, la insuficiencia cardíaca, la enfermedad vascular periférica, la enfermedad cerebrovascular, la demencia, la enfermedad pulmonar crónica, la enfermedad del tejido conectivo, la hepatopatía leve y la diabetes mellitus.
- **Suman dos puntos:** la hemiplejía, enfermedad renal moderada/ grave, diabetes con daño tisular, tumor maligno o leucemia-linfoma.
- **Suman tres puntos:** hepatopatía moderada-grave.
- **Suman seis puntos:** tumor sólido metastásico y SIDA.

La situación de gravedad inicial del paciente, antes del inicio del tratamiento antifúngico, se determinó de acuerdo con los criterios de Winston<sup>96</sup> y el índice pronóstico de Pitt (anexo II)<sup>97</sup>. Los criterios de Winston se clasificaron en:

- **Crítica:** la situación clínica del paciente se deteriora rápidamente y la probabilidad de fallecimiento en las primeras 24 horas es alta.
- **Mala:** la situación clínica se deteriora, con inestabilidad hemodinámica y la muerte es probable pero no inminente.
- **Regular:** la situación se deteriora, sin inestabilidad hemodinámica, pero la muerte no es probable.
- **Estable:** cuando la situación clínica no se modifica y la muerte no es probable.

Se utilizó el índice pronóstico de Pitt, calculado sobre la base de parámetros como la temperatura, el estado mental, las funciones circulatorias y respiratorias del paciente.

Se recogieron datos sobre los factores de riesgo de candidemia y aspergilosis. Los factores incluidos para candidemia fueron:

- Cirugía abdominal realizada en los 3 meses previos al inicio del tratamiento.
- Administración de antibioterapia de amplio espectro: oral o parenteral durante más de 3 días en los 2 meses previos a la IFI.
- Uso de corticoides: administración diaria de al menos 5 mg en los 3 meses previos.
- Inmunosupresión: tratamiento inmunosupresor, terapias biológicas con anti-TNF e infección por VIH con niveles de CD4 menor a 100 células/mm<sup>3</sup>.
- Neutropenia (nivel menor a 500 neutrófilos/mm<sup>3</sup> durante más de 10 días)
- Nutrición parenteral
- Uso de dispositivos invasivos: catéter venoso central, sonda vesical, sonda nasogástrica o nasoyeyunal, drenajes o ventilación mecánica

Entre los factores incluidos para aspergilosis se recogió la presencia de:

- Neutropenia (nivel menor a 500 neutrófilos/mm<sup>3</sup> durante más de 10 días)
- Neoplasias hematológicas o de órgano sólido
- Trasplantados de médula ósea o de órgano sólido

- Uso de esteroides a dosis altas (mayor o igual a 2mg/kg) y prolongado (más de 2 semanas)

Se anotó si el paciente presentaba candidemia o aspergilosis. Se definió la candidemia como el aislamiento de un microorganismo del género *Candida* potencialmente patógeno en al menos un hemocultivo. En la práctica clínica habitual del centro se realizan dos extracciones (y excepcionalmente 3) en todo paciente al que se le toman hemocultivos.

Para establecer el diagnóstico de AI se utilizaron los criterios de la EORTC<sup>98</sup> (European Organization for Research and Treatment of Cancer) y el MSG (Mycoses Study Group) en el que se definen:

- **AI probada:** histocitopatología positiva con hifas o esporas a partir de una biopsia o de una aspiración con aguja, con evidencia de lesión hística asociada o con cultivo microbiológico positivo de una zona estéril con clínica o radiología compatible con infección.
- **AI probable:** la suma de, al menos, un criterio relativo al huésped más un criterio micológico más un criterio clínico.
- **AI posible:** cuando existen factores del huésped y evidencia clínica de IFI sin criterios micológicos positivos existe, al menos, un criterio relativo al huésped más un criterio microbiológico o un criterio clínico mayor o dos menores.

Los criterios relativos al huésped, micológicos y clínicos utilizados fueron:

#### A. Factores relativos al huésped

- Neutropenia < 500 neutrófilos/mm<sup>3</sup> durante más de 10 días.
- Trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos
- Corticoides a dosis de ≥0,3 mg/kg/día (equivalentes a prednisona) durante > de 3 semanas
- Inmunosupresores anti-linfocitos T como ciclosporina, anti-TNF, alemtuzumab o análogos nucleósidos durante los 3 meses previos
- Inmunodeficiencia grave congénita

#### B. Criterios clínicos

- Enfermedad fúngica del tracto respiratorio inferior: presencia de 1 de los 3 signos en el TAC torácico:
  - ✓ Lesión densa bien definida con o sin signo del halo
  - ✓ Signo de la media luna (air crescent sign)
  - ✓ Cavitación
- Traqueobronquitis
  - ✓ Ulceración traqueobronquial, nódulos, pseudomembranas, placas o escaras vistas en la broncoescopia
  - ✓ Infección nasosinusal
- Imagen de sinusitis más 1 de los 3 signos siguientes:
  - ✓ Dolor agudo localizado
  - ✓ Úlcera nasal con escara negruzca
  - ✓ Invasión ósea, incluida la órbita
- Infección del SNC (1 de los 2 signos):
  - ✓ Lesiones focales en la radiología
  - ✓ Refuerzo meníngeo en la Resonancia Magnética Nuclear o Tomografía Computarizada.
- Candidiasis diseminada. Uno de los 2 hallazgos después de un episodio de candidemia en las 2 semanas previas:
  - ✓ Pequeños abscesos (en ojo de buey) en hígado o bazo
  - ✓ Exudados retinianos

### C. Criterios micológicos

- Test directo (citología, examen microscópico directo, cultivos)
  - ✓ Hongos filamentosos en esputo, lavado broncoalveolar, cepillado bronquial o aspirado sinusal
- Test indirecto (detección de Antígenos o constituyentes de la pared celular)
  - ✓ Galactomanano positivo en plasma, suero, broncoalveolar o líquido cefalorraquídeo

### ➤ Características de la infección fúngica

Se anotó la variable de microorganismo aislado en el caso de *Candida* spp. y los criterios de la EORTC/MSG para las infecciones por *Aspergillus* spp.

➤ Características del tratamiento

Se recogieron las variables del medicamento prescrito, vía de administración, dosis de carga, dosis, cambio de dosis y duración del tratamiento.

Se consideró que la dosis utilizada del antifúngico era adecuada cuando se utilizaba según la indicada en la ficha técnica autorizada por la AEMPS/EMA<sup>56,68,71,79,84,90</sup> y con la duración establecida en las principales guías clínicas<sup>15</sup>. En caso contrario, se establecía como dosis inadecuada, ya fuera por infradosificación (dosis menor a la establecida en ficha técnica, no se utilizó dosis de carga cuando correspondiera o duración menor a la recomendada) o supradosificación (dosis mayor a la establecida en ficha técnica o duración mayor a la recomendada).

➤ Variables de resultado

Se incluyeron eventos adversos, causalidad respecto al fármaco, grado o magnitud del efecto adverso, día en el que aparece respecto al inicio del tratamiento, desenlace de la RAM, mortalidad, negativización de cultivos y curación o fracaso clínico.

Se definió para este estudio el término evento adverso como cualquier acontecimiento médico desfavorable que puede presentarse durante el tratamiento con un fármaco, pero que no necesariamente tiene una relación causal con este tratamiento.

Por otro lado, la definición de RAM se especificó como todo signo, síntoma, resultado de laboratorio o enfermedad recogido en la historia clínica del paciente que le ha causado un daño y que en mayor o menor grado se encuentra relacionado con el medicamento a estudio. En el caso de que se tratara de una complicación o descompensación de la patología de base en la evaluación del EA se le otorgó una categoría de Improbable. Se consideraron las RAM tanto del episodio incluido en el periodo de estudio como los posibles EA detectados en los tres meses posteriores al inicio del tratamiento.

Las terminología descriptiva para la enumeración de los EA se realizó según los criterios CTCAE<sup>99</sup> (Common Terminology Criteria for Adverse Events, versión 4.03). En este sistema, los EA han sido agrupados en categorías definidas en función de su fisiopatogenia, de la anatomía o de ambas. Se considera un EA cualquier signo, síntoma, resultado de laboratorio o enfermedad no esperado y de repercusión

desfavorable, asociado en forma temporal con un tratamiento, que puede estar o no relacionado con ese tratamiento. De acuerdo a estos criterios, los EA además, son clasificadas según el grado o magnitud, numerándolas del 1 al 5, en el que grado 1 supone un EA leve y grado 5 muerte asociada con un EA.

Para la evaluación de la causalidad de los EA y valorar la relación con el tratamiento, se aplicó el algoritmo de Naranjo<sup>51</sup> (anexo III). Una vez evaluados, se incluyeron los EA en las categorías de Improbable, Posible, Probable y Definida o Segura según la puntuación obtenida en el algoritmo. Se excluyeron aquellas que fueron evaluadas como Improbables.

El desenlace de las RAM registradas se clasificaron en recuperación, discontinuación del tratamiento debido al EA, disminución de la dosis del fármaco debido al EA o muerte.

La mortalidad se valoró hasta tres meses posteriores a la finalización del tratamiento del paciente. Se consideró como relacionada con el proceso infeccioso cuando aconteció durante el periodo de actividad infecciosa y no relacionada cuando ocurrió por causa diferente al proceso infeccioso o asociada a su enfermedad de base. De este modo, la evolución se clasificó en términos de curación (pacientes con remisión del cuadro y control microbiológico negativo) o fracaso, ya sea por muerte relacionada o no con la IFI, e infección persistente a pesar del tratamiento antifúngico con necesidad de cambio de tratamiento antifúngico.

### **3.7 Análisis estadístico**

El análisis estadístico se realizó mediante la siguiente metodología:

Para el análisis descriptivo, las variables cuantitativas se han expresado como media, junto con la desviación estándar y rango, o mediana junto con el rango intercuartílico, según se ajusten o no a una distribución normal basándonos en las pruebas de Kolmogorov-Smirnof. La comparación de medias se ha realizado mediante las pruebas paramétricas de t-Student, o no paramétricas de U-Mann-Whitney, en función de si sus distribuciones son o no normales.

Las variables cualitativas se han indicado como porcentajes. La asociación entre pares de variables cualitativas se ha efectuado mediante análisis de tablas de contingencia con el test de la  $\chi^2$  de Pearson, complementado con un análisis de

residuos con el objeto de determinar el sentido de la dependencia y con el test exacto de Fisher. Se aplicó la corrección de Bonferroni para las comparaciones múltiples.

Se realizó un análisis multivariante de regresión logística para ajustar por diversas variables de los pacientes y su relación con la presencia de efecto adverso, incluyendo aquellas variables que resultaron significativas en el análisis bivariante ( $p < 0,05$ ) o aquellas que, aun no siéndolo, resultasen de interés clínico.

El análisis estadístico se realizó utilizando el paquete estadístico SPSS versión 21.0. Se consideró que la diferencia era estadísticamente significativa cuando  $p < 0,05$  y los intervalos de confianza (IC) se establecieron en 95%.

## RESULTADOS

---

## 4. RESULTADOS

### 4.1 Características clínico-epidemiológicas de los pacientes

Se incluyeron 304 pacientes con una edad media de 63,1 años y una desviación estándar (DE) de  $\pm 14,2$ , y un rango de 18 a 89 años. La distribución por sexos fue de 184 hombres (60,5%) y 120 mujeres (39,5%).

Tabla 1. Características epidemiológicas		
Edad (media $\pm$ DE)		63,1 años $\pm 14,2$
Rango edad		18 a 89 años
Mayores de 65 años		162 (53,3%)
Sexo	Hombre	184 (60,5%)
	Mujer	120 (39,5%)
Peso (media $\pm$ DE)		71,3 kg $\pm 12,8$

En cuanto a las comorbilidades (tabla 2), las más frecuentes fueron la hipertensión arterial en 148 pacientes (48,7%), diabetes sin afectación de órganos diana en 68 pacientes (22,4%) e insuficiencia renal en 62 pacientes (20,4%). Se observó insuficiencia hepática (de leve a severa) en 62 pacientes (20,4%).

Tabla 2. Comorbilidades de los pacientes		
Comorbilidad	Frecuencia	Porcentaje
Hipertensión arterial	148	48,7%
Diabetes sin afectación de órganos diana	68	22,4%
Enfermedad renal moderada-severa	62	20,4%
Tumor sin metástasis	61	20,1%
Enfermedad coronaria	54	17,8%
Enfermedad respiratoria crónica	51	16,8%
Leucemia	43	14,1%
Hepatopatía leve	32	10,5%
Tumor sólido con metástasis	32	10,5%
Enfermedad hepática moderada ó severa	30	9,9%
Linfoma	28	9,2%
Insuficiencia cardiaca congestiva	27	8,9%
Enfermedad vascular periférica	19	6,3%

Úlcus Péptico	15	4,9%
Enfermedad cerebrovascular	14	4,6%
Arritmia	11	3,6%
Enfermedad del tejido conectivo	11	3,6%
Alcoholismo	9	3,0%
Enfermedad tromboembólica	9	3,0%
Diabetes con afectación orgánica	8	2,6%
Síndrome de inmunodeficiencia adquirida	8	2,6%
Demencia	6	2,0%
Hemiplejía	3	1,0%

Se registró en el índice de comorbilidad de Charlson una media de 3,9 puntos, una DE de  $\pm 2,0$  y un rango de 0 a 11 puntos. Asimismo, fue menor o igual a 3 puntos en 166 pacientes (54,6%) y mayor a 3 en 138 (45,4%).

Entre los factores predisponentes para candidemia destaca la administración previa de antibióticos de amplio espectro (tabla 3), y para aspergilosis las neoplasias hematológicas o de órgano sólido (tabla 4).

Tabla 3. Factores predisponentes a candidemia		
Antecedentes		Pacientes candidemia n=241 (%)
Cirugía abdominal		145 (60,2%)
Administración previa de antibióticos de amplio espectro		235 (97,5%)
Administración previa de corticoides		171 (71,0%)
Tratamiento inmunosupresor		60 (24,9%)
Neutropenia		46 (19,1%)
Nutrición parenteral		128 (53,1%)
Dispositivos invasivos	Catéter venoso central	114 (47,3%)
	Drenaje	139 (57,7%)
	Sonda nasogástrica o nasoyeyunal	44 (18,3%)

	Sonda vesical	30 (12,4%)
	Ventilación mecánica	5 (2,1%)

Tabla 4. Factores predisponentes a aspergilosis	
Antecedentes	Pacientes aspergilosis n=63 (%)
Neutropenia	31 (49,2%)
Neoplasias hematológicas o de órgano sólido	52 (82,5%)
Trasplantados de médula ósea o de órgano sólido	33 (52,4%)
Administración previa de corticoides	51 (80,9%)
Pacientes con EPOC	23 (36,5%)

En relación a la gravedad inicial de los pacientes, según los criterios de Winston, 65 pacientes (21,4%) presentaban una gravedad crítica o mala, y según el índice pronóstico de Pitt, 80 pacientes (26,3%) mostraban una puntuación mayor a 3 (tabla 5). De forma global, 182 pacientes (59,9%) presentaron criterios de sepsis.

Tabla 5. Gravedad inicial de los pacientes				
	Clasificación	Pacientes candidemia n=241 (%)	Pacientes aspergilosis n=63 (%)	Pacientes totales n=304 (%)
Criterios de Winston	Crítica	2 (0,8%)	0 (0,0%)	2 (0,7%)
	Mala	56 (23,2%)	7 (11,1%)	63 (20,7%)
	Regular	135 (56,0%)	43 (68,3%)	178 (58,5%)
	Estable	48 (19,9%)	13 (20,6%)	61 (20,1%)
Índice de Pitt	Puntuación >3	74 (30,7%)	8 (12,7%)	80 (26,3%)
	Puntuación ≤3	167 (69,3%)	55 (87,3%)	224 (73,7%)
Sepsis		172 (71,3%)	10 (15,9%)	182 (59,9%)

Los pacientes que presentaron candidemia fueron 241 (79,3%) frente a 63 (20,7%) que presentaron aspergilosis. No hubo pacientes con candidemia y aspergilosis.

De entre los pacientes con candidemia hubo 153 hombres (63,5%) y 88 mujeres (36,5%), con una edad media de 62,8 años (DE  $\pm$ 13,9) y un rango de 18 a 89 años. Se registraron 129 pacientes con una edad mayor a 65 años (53,5%). Presentaron una media de 3,9 puntos en el índice de comorbilidad de Charlson (DE  $\pm$ 2,0) y un rango de 0 a 11 puntos. Asimismo, fue menor o igual a 3 puntos en 126 pacientes (52,3%) y mayor a 3 en 115 (47,7%).

Los pacientes con candidemia presentaron una media en el índice de Pitt de 2,6 frente a 1,7 en los pacientes con aspergilosis, siendo la diferencia estadísticamente significativa (tabla 6).

Tabla 6. Diferencia de medias en el índice de Pitt			
Tipo de infección fúngica	Media del índice de Pitt	95% de intervalo de confianza de la diferencia	p
Candidemia	2,6 $\pm$ 2,1	2,3 - 2,9	<0,0001
Aspergilosis	1,7 $\pm$ 1,5	1,3 - 2,1	

El patógeno más aislado en los pacientes con candidemia fue *C. albicans* en 125 pacientes (51,9%), siendo el menos aislado *C. krusei* en 15 pacientes (6,2%) (tabla 7).

Tabla 7. Especies del género <i>Candida</i> aisladas		
Especie	Número de veces aislada	Porcentaje
<i>C. albicans</i>	125	51,9%
<i>C. glabrata</i>	66	27,4%
<i>C. parapsilosis</i>	19	7,9%
<i>C. tropicalis</i>	16	6,6%
<i>C. krusei</i>	15	6,2%

Los antifúngicos más utilizados fueron micafungina y fluconazol, en 74 (30,7%) y 73 (30,3%) pacientes, respectivamente (tabla 8).

Tabla 8. Distribución por fármacos en pacientes con candidemia		
Fármaco	Número de pacientes	Porcentaje
Micafungina	74	30,7%
Fluconazol	73	30,3%

Anidulafungina	31	12,8%
Anfotericina B liposomal	27	11,2%
Voriconazol	24	10,0%
Caspofungina	12	5,0%

Los pacientes con aspergilosis tenían una edad media de 64,4 años (DE  $\pm$ 15,5) y un rango de 20 a 87 años, con una distribución por sexos de 31 hombres (49,2%) y 32 mujeres (50,8%). Se registraron 33 pacientes con una edad mayor a 65 años (52,4%).

Se registró en el índice de comorbilidad de Charlson una media de 3,7 puntos, (DE  $\pm$  1,9) y un rango de 0 a 8 puntos. Asimismo, fue menor o igual a 3 puntos en 38 pacientes (60,3%) y mayor a 3 en 25 (39,7%).

Los fármacos más utilizados en la aspergilosis invasiva fueron voriconazol y anfotericina B liposomal, en 43 (68,3%) y 15 (23,8%) pacientes, respectivamente (tabla 9).

Tabla 9. Distribución por fármacos en pacientes con aspergilosis		
Fármaco	Número de pacientes	Porcentaje
Voriconazol	43	68,3%
Anfotericina B liposomal	15	23,8%
Caspofungina	3	4,8%
Micafungina	2	3,2%

La distribución por fármacos se presenta en la tabla 10 y figura 1. El fármaco más utilizado en todos los pacientes fue micafungina en 76 pacientes (25,0%) y el menos utilizado fue caspofungina en 15 pacientes (4,9%). En un 24,1% las dosis no fueron adecuadas (tabla 11) según ficha técnica.

Tabla 10. Distribución por fármacos		
Fármaco	Número de pacientes	Porcentaje
Micafungina	76	25,0%
Fluconazol	73	24,0%
Voriconazol	67	22,0%
Anfotericina B liposomal	42	13,8%

Anidulafungina	31	10,2%
Caspofungina	15	4,9%

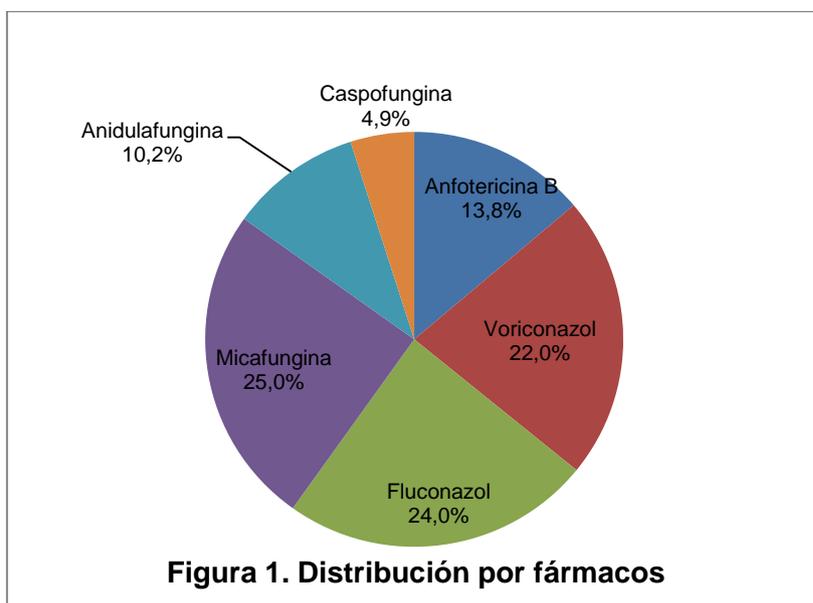


Tabla 11. Adecuación de dosis		
Fármaco	Número de pacientes	Porcentaje
Dosis adecuada	229	75,3%
Dosis infraterapéuticas	42	13,8%
Dosis supraterapéuticas	33	10,9%

Los resultados clínicos en los pacientes se exponen en la tabla 12. De forma global, en 195 pacientes se produjo curación clínica de la IFI (64,1%) y en 109 pacientes ocurrió fracaso de la terapia (35,9%). Cincuenta y un pacientes (16,8%) fallecieron; en 13 casos la muerte se debió directamente a la IFI y en el resto de casos se produjo en relación con la enfermedad de base del paciente.

Tabla 12. Resultados clínicos en pacientes				
Resultado		Pacientes candidemia n=241 (%)	Pacientes aspergilosis n=63 (%)	Pacientes totales n=304 (%)
Curación		159 (66,0%)	36 (57,1%)	195 (64,1%)
Fracaso	Necesidad de cambio en el tratamiento	65 (27,0%)	22 (34,9%)	87 (28,6%)
	Exitus	13 (5,4%)	0 (0,0%)	13 (4,3%)

	relacionado con la IFI			
	Exitus no relacionado con la IFI	30 (12,4%)	8 (12,7%)	38 (12,5%)

De forma global, los EA debido al tratamiento produjeron 43 suspensiones (14,1%) y 11 (3,6%) disminuciones de dosis (tabla 13).

Tabla 13. Efecto de los eventos adversos en el tratamiento			
Resultado		Número de pacientes	Porcentaje
Suspensión debido a EA	No	261	85,9%
	Si	43	14,1%
Disminución de dosis del fármaco debido a EA	No	293	96,4%
	Si	11	3,6%

#### **4.2 Descripción de los efectos adversos aparecidos durante la administración de los antifúngicos**

Se registraron un total de 325 EA en 164 pacientes (164/304; 53,9%). Los EA producidos por los antifúngicos a estudio se presentan en la tabla 14.

Tabla 14. Eventos adversos totales registrados en el estudio		
Efecto adverso	Número de eventos	Porcentaje N=325
Aumento enzimas hepáticas	48	14,8%
Aumento creatinina	37	11,4%
Hipokalemia	28	8,6%
Aumento de bilirrubina total	27	8,3%
Diarrea	18	5,5%
Plaquetopenia	11	3,4%
Vómitos	10	3,1%
Hiperkalemia	10	3,1%
Ansiedad	10	3,1%
Aumento de urea	8	2,5%
Dolor abdominal	8	2,5%

Hiponatremia	8	2,5%
Flebitis	8	2,5%
Hipotensión	7	2,2%
Anemia	6	1,8%
Taquicardia	6	1,8%
Exantema	6	1,8%
Cefalea	6	1,8%
Hipofosfatemia	5	1,5%
Hipertensión	5	1,5%
Dolor óseo	5	1,5%
Temblores	4	1,2%
Disnea	4	1,2%
Hipernatremia	3	0,9%
Neutropenia	3	0,9%
Confusión	3	0,9%
Insomnio	3	0,9%
Alteraciones visuales	3	0,9%
Nauseas	2	0,6%
Leucopenia	2	0,6%
Sofocos	2	0,6%
Prurito	2	0,6%
Rigidez	2	0,6%
Mareo	2	0,6%
Hipocalcemia	1	0,3%
Hiperfosfatemia	1	0,3%
Hipomagnesemia	1	0,3%
Hipoglucemia	1	0,3%
Eosinofilia	1	0,3%
Urticaria	1	0,3%
Convulsiones	1	0,3%
Irritabilidad	1	0,3%

Alucinaciones	1	0,3%
Arritmia	1	0,3%
Edema	1	0,3%
Fiebre	1	0,3%
Epistaxis	1	0,3%

#### **4.2.1 Micafungina**

Los 76 pacientes tratados con micafungina presentaron una edad media de 64,5 años, una DE de  $\pm 13,1$  y un rango de 29 a 89 años. En estos pacientes se registraron 71 EA (71/325; 21,8% del total de los EA registrados en el estudio) en 33 pacientes (33/76; 43,4% de los pacientes tratados con micafungina).

<b>Tabla 15. Eventos adversos registrados con micafungina</b>		
<b>Efecto adverso</b>	<b>Número de eventos</b>	<b>Porcentaje N=71</b>
Aumento enzimas hepáticas	10	14,1%
Hipokalemia	8	11,3%
Aumento creatinina	6	8,5%
Hiponatremia	6	8,5%
Hiperkalemia	5	7,0%
Plaquetopenia	5	7,0%
Diarrea	4	5,6%
Dolor abdominal	3	4,2%
Aumento de bilirrubina total	3	4,2%
Hipertensión	3	4,2%
Flebitis	3	4,2%
Vómitos	2	2,8%
Hipofosfatemia	2	2,8%
Anemia	2	2,8%
Agitación	2	2,8%
Confusión	2	2,8%
Aumento de urea	1	1,4%
Nauseas	1	1,4%

Hiperfosfatemia	1	1,4%
Leucopenia	1	1,4%
Mareo	1	1,4%

Se observaron 18 EA (18/325; 5,5%) con una causalidad probable o segura en 15 pacientes (15/76; 19,7%), siendo el EA que más se repitió el aumento de enzimas hepáticas en 5 pacientes (Tabla 16).

Tabla 16. Eventos adversos con una causalidad probable o segura con micafungina		
Efecto adverso	Número de eventos	Porcentaje N=18
Aumento enzimas hepáticas	5	27,8%
Flebitis	3	16,7%
Diarrea	2	11,1%
Vómitos	2	11,1%
Hipokalemia	1	5,6%
Aumento de bilirrubina total	1	5,6%
Leucopenia	1	5,6%
Plaquetopenia	1	5,6%
Mareo	1	5,6%
Hiponatremia	1	5,6%

Se registraron 18 EA (5,5%) con una gravedad  $\geq 3$  en 14 pacientes (14/76; 18,4%), en el que se observó un caso de hipokalemia grado 4. El aumento de enzimas hepáticas fue el EA más frecuente (Tabla 17).

Tabla 17. Eventos adversos con una gravedad $\geq 3$ con micafungina		
Efecto adverso	Número de eventos	Porcentaje N=18
Aumento enzimas hepáticas	5	27,8%
Hipokalemia	3	16,7%
Vómitos	2	11,1%
Hiponatremia	2	11,1%
Aumento de bilirrubina total	2	11,1%
Aumento creatinina	1	5,6%

Diarrea	1	5,6%
Hipofosfatemia	1	5,6%
Anemia	1	5,6%

De estos 18 EA con una gravedad  $\geq 3$ , siete EA en seis pacientes (6/76; 7,9%) tuvieron una causalidad probable o segura, apareciendo en cuatro casos aumento de enzimas hepáticas.

Tabla 18. Eventos adversos con una gravedad  $\geq 3$  y una causalidad probable o segura.

Efecto adverso	Causalidad	Gravedad	Número de eventos
Aumento enzimas hepáticas	Probable	3	4
Aumento bilirrubina total	Probable	3	1
Vómitos	Probable	3	1
Hiponatremia	Probable	3	1

En tres pacientes de los 76 tratados con micafungina (3,9%), los EA llevaron a la suspensión del tratamiento. Estos EA fueron, en dos pacientes, debido a un aumento de las enzimas hepáticas de grado 3 y con una causalidad probable y, en el tercer paciente, un aumento de la bilirrubina total en grado 3 con una causalidad probable.

Se registró un solo paciente (1,3%) en el que se tuvo que disminuir la dosis debido a vómitos asociados a la administración de 150mg/día, desapareciendo cuando se redujo a la dosis de 100mg/día.

#### **4.2.2 Anidulafungina**

Los 31 pacientes tratados con anidulafungina presentaron una edad media de 62,2 años, una DE de  $\pm 14,7$  y un rango de 21 a 83 años. En estos pacientes se registraron 41 EA (41/325; 12,6%) en 19 pacientes (19/31; 61,3%).

Tabla 19. Eventos adversos registrados con anidulafungina.

Efecto adverso	Número de eventos	Porcentaje N= 41
Hipokalemia	6	14,6%

Aumento de bilirrubina total	6	14,6%
Aumento creatinina	5	12,2%
Diarrea	4	9,8%
Aumento enzimas hepáticas	3	7,3%
Aumento de urea	2	4,9%
Dolor abdominal	2	4,9%
Hipertensión	2	4,9%
Prurito	2	4,9%
Sofocos	1	2,4%
Flebitis	1	2,4%
Vómitos	1	2,4%
Hiponatremia	1	2,4%
Leucopenia	1	2,4%
Neutropenia	1	2,4%
Hipotensión	1	2,4%
Cefalea	1	2,4%
Disnea	1	2,4%

Se registraron 8 EA (8/325; 2,5%) con una causalidad probable o segura en 8 pacientes (8/31; 25,8%), siendo la más frecuentes los vómitos (tabla 20).

Tabla 20. Eventos adversos con una causalidad probable o segura con anidulafungina.

<b>Efecto adverso</b>	<b>Número de eventos</b>	<b>Porcentaje N= 8</b>
Vómitos	2	25,0%
Aumento de bilirrubina total	1	12,5%
Hipokalemia	1	12,5%
Diarrea	1	12,5%
Sofocos	1	12,5%
Prurito	1	12,5%
Cefalea	1	12,5%

Respecto a los EA con una gravedad  $\geq 3$  se observaron 11 EA (3,4%) en 9 pacientes (9/31; 29,0%), siendo la hipokalemia el EA más frecuente (tabla 21).

Tabla 21. Eventos adversos con una gravedad $\geq 3$ con anidulafungina		
Efecto adverso	Número de eventos	Porcentaje N=11
Hipokalemia	3	27,3%
Aumento de bilirrubina total	2	18,2%
Hipertensión	1	9,1%
Dolor abdominal	1	9,1%
Diarrea	1	9,1%
Leucopenia	1	9,1%
Neutropenia	1	9,1%
Prurito	1	9,1%

De estos 11 EA con una gravedad  $\geq 3$ , cuatro EA en cuatro pacientes (4/31; 12,9%) tuvieron una causalidad probable o segura (tabla 22).

Tabla 22. Eventos adversos con una gravedad $\geq 3$ y una causalidad probable o segura.			
Efecto adverso	Causalidad	Gravedad	Número de eventos
Aumento bilirrubina total	Probable	3	1
Hipokalemia	Probable	3	1
Diarrea	Probable	3	1
Prurito	Probable	3	1

En un paciente de los 31 tratados con anidulafungina (3,2%) se suspendió el tratamiento debido a un EA, registrado como prurito grado 3 y con causalidad probable.

#### **4.2.3 Caspofungina**

Se incluyeron 15 pacientes en tratamiento con caspofungina, con una edad media de 58,9 años, una DE de  $\pm 9,4$  y un rango de 38 a 71 años. Se registraron 13 EA (13/325; 4,0%) en 9 pacientes (9/15; 60,0%).

Tabla 23. Eventos adversos registrados con caspofungina		
Efecto adverso	Número de eventos	Porcentaje N=13
Aumento de enzimas hepáticas	4	30,8%
Diarrea	2	15,4%
Aumento de bilirrubina total	2	15,4%
Dolor abdominal	1	7,7%
Trombocitopenia	1	7,7%
Taquicardia	1	7,7%
Flebitis	1	7,7%
Cefalea	1	7,7%

Cinco EA (5/325; 1,5%) fueron clasificados como probables en cuatro pacientes (4/15; 26,6%). Tres de estos EA fueron aumento de enzimas hepáticas (tabla 24).

Tabla 24. Eventos adversos con una causalidad probable o segura con caspofungina		
Efecto adverso	Número de eventos	Porcentaje N=5
Aumento de enzimas hepáticas	3	60,0%
Aumento de bilirrubina total	1	20,0%
Flebitis	1	20,0%

Se registraron seis EA (6/325; 1,8%) con una gravedad  $\geq 3$  en cinco pacientes (5/15; 33,3%), observándose en un paciente, un aumento de enzimas hepáticas de grado 4 (tabla 25).

Tabla 25. Eventos adversos con una gravedad $\geq 3$ con caspofungina		
Efecto adverso	Número de eventos	Porcentaje N=6
Aumento de enzimas hepáticas	3	50,0%
Flebitis	1	16,7%
Aumento de bilirrubina total	1	16,7%
Trombocitopenia	1	16,7%

Excepto la trombocitopenia, de los seis EA con una gravedad  $\geq 3$ , los cinco EA (5/325; 1,5%) restantes tuvieron una causalidad probable o segura en cuatro pacientes (4/15; 26,6%).

Tabla 26. Eventos adversos con una gravedad  $\geq 3$  y una causalidad probable o segura.

Efecto adverso	Causalidad	Gravedad	Número de eventos
Aumento de enzimas hepáticas	Probable	3	3
Flebitis	Probable	3	1
Aumento de bilirrubina total	Probable	3	1

En dos pacientes de los 15 tratados con caspofungina (13,3%) se suspendió el tratamiento debido a un EA, en un caso por un aumento de las enzimas hepáticas grado 3 y causalidad probable y en el otro por aumento de la bilirrubina total grado 3 y causalidad probable. En otro paciente se disminuyó la dosis de 50mg día a 35mg día tras un aumento de las enzimas hepáticas grado 4 y causalidad probable.

#### **4.2.4 Fluconazol**

Se registraron 73 pacientes tratados con fluconazol, con una edad media de 65,4 años, una DE de  $\pm 13,0$  y un rango de 21 a 89 años. Se observaron 63 EA (63/325; 19,4%) en 32 pacientes (32/73; 43,8%).

Tabla 27. Eventos adversos registrados con fluconazol.

Efecto adverso	Número de eventos	Porcentaje N=63
Aumento enzimas hepáticas	10	15,9%
Aumento creatinina	9	14,3%
Aumento de bilirrubina total	6	9,5%
Vómitos	5	7,9%
Hipokalemia	3	4,8%
Aumento de urea	3	4,8%
Agitación	3	4,8%
Diarrea	2	3,2%
Hipernatremia	2	3,2%
Hiperkalemia	2	3,2%
Anemia	2	3,2%
Trombocitopenia	2	3,2%

Taquicardia	2	3,2%
Hipocalcemia	1	1,6%
Hipofosfatemia	1	1,6%
Neutropenia	1	1,6%
Plaquetopenia	1	1,6%
Flebitis	1	1,6%
Exantema	1	1,6%
Cefalea	1	1,6%
Mareo	1	1,6%
Insomnio	1	1,6%
Convulsiones	1	1,6%
Irritabilidad	1	1,6%
Alucinaciones	1	1,6%

Se observaron 26 EA (26/325; 8,0%) con una causalidad probable o segura en 18 pacientes (18/73; 24,7%), siendo los EA más frecuentes el aumento de enzimas hepáticas en 8 pacientes y el aumento de bilirrubina total en 5 pacientes (tabla 28).

Tabla 28. Eventos adversos con una causalidad probable o segura con fluconazol.

<b>Efecto adverso</b>	<b>Número de eventos</b>	<b>Porcentaje N=26</b>
Aumento enzimas hepáticas	8	30,8%
Aumento de bilirrubina total	5	19,2%
Aumento creatinina	3	11,5%
Vómitos	3	11,5%
Aumento de urea	2	7,7%
Anemia	1	3,8%
Flebitis	1	3,8%
Exantema	1	3,8%
Cefalea	1	3,8%
Mareo	1	3,8%

Se registraron 10 EA (10/325; 3,1%) con una gravedad  $\geq 3$  en 10 pacientes (10/73; 13,7%), en el que no se observó ningún caso grado 4. El aumento de enzimas hepáticas fue el EA más frecuente (tabla 29).

Tabla 29. Eventos adversos con una gravedad $\geq 3$ con fluconazol.		
Efecto adverso	Número de eventos	Porcentaje N=10
Aumento enzimas hepáticas	3	30,0%
Aumento creatinina	2	20,0%
Hipokalemia	1	10,0%
Vómitos	1	10,0%
Aumento de bilirrubina total	1	10,0%
Taquicardia	1	10,0%
Cefalea	1	10,0%

De los 10 EA observados con una gravedad  $\geq 3$ , ocho EA en ocho pacientes (8/73; 11,0%) tuvieron una causalidad probable o segura (tabla 30).

Tabla 30. Eventos adversos con una gravedad $\geq 3$ y una causalidad probable o segura.			
Efecto adverso	Causalidad	Gravedad	Número de eventos
Aumento enzimas hepáticas	Probable	3	3
Aumento creatinina	Probable	3	2
Vómitos	Probable	3	1
Aumento de bilirrubina total	Probable	3	1
Cefalea	Probable	3	1

En 11 pacientes de los 73 tratados con fluconazol (15,1%), los EA llevaron a la suspensión del tratamiento (tabla 31).

Tabla 31. Eventos adversos que llevaron a la suspensión del tratamiento con fluconazol.			
Pacientes	Efecto adverso	Causalidad	Grado
Paciente 1	Aumento enzimas hepáticas	Probable	2
	Aumento de bilirrubina total	Probable	2
Paciente 2	Aumento enzimas hepáticas	Probable	3

	Aumento de bilirrubina total	Probable	3
Paciente 3	Aumento enzimas hepáticas	Probable	2
Paciente 4	Aumento de Creatinina	Probable	3
	Vómitos	Probable	2
Paciente 5	Taquicardia	Posible	3
Paciente 6	Aumento enzimas hepáticas	Probable	2
	Aumento de bilirrubina total	Probable	2
Paciente 7	Aumento enzimas hepáticas	Probable	3
Paciente 8	Aumento enzimas hepáticas	Probable	3
Paciente 9	Vómitos	Probable	2
Paciente 10	Aumento de bilirrubina total	Probable	3
Paciente 11	Cefalea	Probable	3

Se registró un solo paciente (1,4%) en el que se tuvo que disminuir la dosis debido a vómitos asociados a la administración de fluconazol vía oral, a una dosis de 200mg cada 12 horas.

#### **4.2.5 Voriconazol**

Se registraron 67 pacientes tratados con voriconazol, con una edad media de 64,9 años, una DE de  $\pm 15,7$  y un rango de 20 a 87 años. Se observaron 63 EA (63/325; 19,4%) en 36 pacientes (36/67; 53,7%).

<b>Tabla 32. Eventos adversos registrados con voriconazol</b>		
<b>Efecto adverso</b>	<b>Número de eventos</b>	<b>Porcentaje N=63</b>
Aumento enzimas hepáticas	16	25,4%
Aumento de bilirrubina total	5	7,9%
Agitación	4	6,3%
Temblores	4	6,3%
Alteraciones visuales	4	6,3%
Aumento creatinina	3	4,8%

Diarrea	3	4,8%
Hipokalemia	2	3,2%
Hipofosfatemia	2	3,2%
Anemia	2	3,2%
Hipotension	2	3,2%
Flebitis	2	3,2%
Cefalea	2	3,2%
Insomnio	2	3,2%
Disnea	2	3,2%
Dolor abdominal	1	1,6%
Hiperkalemia	1	1,6%
Hipoglucemia	1	1,6%
Neutropenia	1	1,6%
Eosinofilia	1	1,6%
Taquicardia	1	1,6%
Exantema	1	1,6%
Arritmia	1	1,6%

Se distinguieron 34 EA (34/325; 10,5%) con una causalidad probable o segura en 24 pacientes (24/67; 35,8%), siendo el EA más frecuentes el aumento de enzimas hepáticas en 14 pacientes (tabla 33).

Tabla 33. Eventos adversos con una causalidad probable o segura con voriconazol.

<b>Efecto adverso</b>	<b>Número de eventos</b>	<b>Porcentaje N=34</b>
Aumento enzimas hepáticas	14	41,2%
Aumento de bilirrubina total	5	14,7%
Alteraciones visuales	4	11,8%
Temblores	3	8,8%
Diarrea	2	5,9%
Anemia	1	2,9%
Flebitis	1	2,9%
Cefalea	1	2,9%

Insomnio	1	2,9%
Disnea	1	2,9%
Arritmia	1	2,9%

Se detectaron 15 EA (15/325; 4,6%) con una gravedad  $\geq 3$  en 13 pacientes (13/67; 19,4%). El aumento de enzimas hepáticas fue el EA más frecuente.

Tabla 34. Eventos adversos con una gravedad $\geq 3$ con voriconazol.		
Efecto adverso	Número de eventos	Porcentaje N=15
Aumento enzimas hepáticas	5	33,3%
Hipokalemia	2	13,3%
Hipofosfatemia	1	6,7%
Aumento de bilirrubina total	1	6,7%
Neutropenia	1	6,7%
Anemia	1	6,7%
Sofocos	1	6,7%
Agitación	1	6,7%
Temblores	1	6,7%
Alteraciones visuales	1	6,7%

De los 15 EA observados con una gravedad  $\geq 3$ , siete EA tuvieron una causalidad probable o segura (tabla 35) en siete pacientes (7/67; 10,4%). Se detectó un caso de aumento de enzimas hepáticas con grado 3 y causalidad segura.

Tabla 35. Eventos adversos con una gravedad $\geq 3$ y una causalidad probable o segura.			
Efecto adverso	Causalidad	Gravedad	Número de eventos
Aumento enzimas hepáticas	Probable	3	4
Aumento enzimas hepáticas	Segura	3	1
Aumento de bilirrubina total	Probable	4	1
Alteraciones visuales	Probable	3	1

En 12 pacientes de los 67 tratados con voriconazol (17,9%), los EA llevaron a la suspensión del tratamiento (tabla 36).

Tabla 36. Eventos adversos que llevaron a la suspensión del tratamiento con voriconazol

Pacientes	Efecto adverso	Causalidad	Grado
Paciente 1	Aumento enzimas hepáticas	Probable	3
	Aumento de bilirrubina total	Probable	2
Paciente 2	Aumento enzimas hepáticas	Probable	3
	Aumento de bilirrubina total	Probable	2
Paciente 3	Aumento enzimas hepáticas	Probable	3
Paciente 4	Aumento de bilirrubina total	Probable	4
	Temblores	Probable	2
Paciente 5	Aumento enzimas hepáticas	Probable	2
Paciente 6	Aumento enzimas hepáticas	Probable	3
	Aumento de bilirrubina total	Probable	2
Paciente 7	Aumento enzimas hepáticas	Probable	2
Paciente 8	Anemia	Posible	3
Paciente 9	Aumento enzimas hepáticas	Segura	3
Paciente 10	Alteraciones visuales	Probable	2
	Arritmia	Probable	2
Paciente 11	Aumento enzimas hepáticas	Probable	2
Paciente 12	Alteraciones visuales	Probable	3

Se registraron tres pacientes (3/67; 4,5%) en el que se tuvo que disminuir la dosis debido a EA asociados a la administración de voriconazol. En un caso se debió a alteraciones visuales grado 3 y causalidad probable, y en los otros dos casos, a un aumento de las enzimas hepáticas grado 2 con causalidad probable.

#### **4.2.6 Anfotericina B liposomal**

Se registraron 42 pacientes tratados con anfotericina B liposomal, con una edad media de 56,3 años, una DE de  $\pm 15,3$  y un rango de 18 a 82 años. Se observaron 72 EA (72/325; 22,1%) en 35 pacientes (35/42; 83,3%).

Tabla 37. Eventos adversos registrados con anfotericina B liposomal.

<b>Efecto adverso</b>	<b>Número de eventos</b>	<b>Porcentaje N=72</b>
Aumento creatinina	14	19,4%
Hipokalemia	9	12,5%
Aumento de bilirrubina total	5	6,9%
Dolor óseo	5	6,9%
Hipotensión	4	5,6%
Aumento enzimas hepáticas	4	5,6%
Exantema	4	5,6%
Aumento de urea	3	4,2%
Diarrea	3	4,2%
Taquicardia	3	4,2%
Vómitos	2	2,8%
Hiperkalemia	2	2,8%
Plaquetopenia	2	2,8%
Rigidez	2	2,8%
Nauseas	1	1,4%
Dolor abdominal	1	1,4%
Hipernatremia	1	1,4%
Hiponatremia	1	1,4%
Hipomagnesemia	1	1,4%
Urticaria	1	1,4%
Cefalea	1	1,4%
Agitación	1	1,4%
Disnea	1	1,4%
Epistaxis	1	1,4%

Se registraron 47 EA (47/325; 14,5%) con una causalidad probable o segura en 24 pacientes (24/42; 57,1%), siendo el más frecuente el aumento de creatinina (tabla 38).

Tabla 38. Eventos adversos con una causalidad probable o segura con anfotericina B liposomal.

<b>Efecto adverso</b>	<b>Número de eventos</b>	<b>Porcentaje N=47</b>
Aumento creatinina	10	21,3%
Hipokalemia	9	19,1%
Aumento de bilirrubina total	3	6,4%
Hipotensión	3	6,4%
Exantema	3	6,4%
Dolor óseo	3	6,4%
Aumento de urea	2	4,3%
Diarrea	2	4,3%
Vómitos	2	4,3%
Aumento enzimas hepáticas	2	4,3%
Taquicardia	2	4,3%
Rigidez	2	4,3%
Dolor abdominal	1	2,1%
Urticaria	1	2,1%
Cefalea	1	2,1%
Disnea	1	2,1%

Se detectaron 20 EA (20/325; 6,1%) con una gravedad  $\geq 3$  en 15 pacientes (15/42; 35,7%). La hipokalemia fue el EA más frecuente (tabla 39).

Tabla 39. Eventos adversos con una gravedad  $\geq 3$  con anfotericina B liposomal.

<b>Efecto adverso</b>	<b>Número de eventos</b>	<b>Porcentaje N=20</b>
Hipokalemia	6	30,0%
Aumento creatinina	2	10,0%
Aumento enzimas hepáticas	2	10,0%
Aumento de bilirrubina total	2	10,0%
Exantema	2	10,0%
Vómitos	1	5,0%
Dolor abdominal	1	5,0%

Hiponatremia	1	5,0%
Hipernatremia	1	5,0%
Plaquetopenia	1	5,0%
Hipotensión	1	5,0%

De los 20 EA observados con una gravedad  $\geq 3$ , 16 EA tuvieron una causalidad probable o segura (tabla 40) registrados en 12 pacientes (12/42; 28,6%).

Tabla 40. Eventos adversos con una gravedad $\geq 3$ y una causalidad probable o segura.			
Efecto adverso	Causalidad	Gravedad	Número de eventos
Hipokalemia	Probable	3	6
Aumento de bilirrubina total	Probable	3	2
Aumento creatinina	Probable	3	2
Vómitos	Probable	3	1
Dolor abdominal	Probable	3	1
Aumento enzimas hepáticas	Probable	3	1
Hipotensión	Probable	3	1
Exantema	Segura	3	1
Exantema	Probable	3	1

En 12 pacientes de los 42 tratados con anfotericina B liposomal (28,6%), los EA llevaron a la suspensión del tratamiento (tabla 41).

Tabla 41. Eventos adversos que llevaron a la suspensión del tratamiento con anfotericina B liposomal			
Pacientes	Efecto adverso	Causalidad	Grado
Paciente 1	Aumento creatinina	Probable	2
Paciente 2	Aumento creatinina	Probable	2
	Aumento urea	Probable	2
Paciente 3	Hipokalemia	Probable	4
Paciente 4	Aumento creatinina	Probable	2
	Aumento urea	Probable	2
Paciente 5	Hipokalemia	Probable	3

Paciente 6	Aumento enzimas hepáticas	Probable	2
	Aumento de bilirrubina total	Probable	3
Paciente 7	Hipokalemia	Probable	3
Paciente 8	Exantema	Segura	3
Paciente 9	Exantema	Segura	2
Paciente 10	Aumento creatinina	Probable	3
Paciente 11	Aumento creatinina	Probable	3
Paciente 12	Exantema	Probable	3

Se registraron cuatro pacientes (9,5%) en el que se tuvo que disminuir la dosis debido a EA asociados a la administración de anfotericina B liposomal. En dos casos se debió a un aumento de la creatinina sérica grado 2 y causalidad probable, y en otros dos casos, a hipokalemia grado 3 y grado 4 con causalidad probable en ambos casos.

#### **4.3 Comparación del perfil de seguridad de los diferentes antifúngicos**

Tras calcular el perfil de seguridad de los diferentes antifúngicos (tabla 42), se comparó la causalidad de los diferentes EA registrados tras la administración de los antifúngicos, considerando aquellos casos con una causalidad probable o segura. Se observó una asociación entre anfotericina B liposomal y la aparición de EA con causalidad probable o segura debido al fármaco (tabla 43).

Tabla 42. Perfil de seguridad de los diferentes antifúngicos.					
Antifúngico	Pacientes con EA	Pacientes con EA y elevada causalidad	Pacientes con EA graves	Pacientes con EA graves y elevada causalidad	Suspensión del tratamiento debido a EA
Micafungina	33/76 (43,4%)	15/76 (19,7%)	14/76 (18,4%)	6/76 (7,9%)	3/76 (3,9%)
Anidulafungina	19/31 (61,3%)	8/31 (25,8%)	9/31 (29,0%)	4/31 (12,9%)	1/31 (3,2%)
Caspofungina	9/15 (60,0%)	4/15 (26,6%)	5/15 (33,3%)	4/15 (26,6%)	2/15 (13,3%)
Fluconazol	32/73 (43,8%)	18/73 (24,7%)	10/73 (13,7%)	8/73 (11,0%)	11/73 (15,1%)

Voriconazol	36/67 (53,7%)	24/67 (35,8%)	13/67 (19,4%)	7/67 (10,4%)	12/67 (17,9%)
Anfotericina b liposomal	35/42 (83,3%)	24/42 (57,1%)	15/42 (35,7%)	12/42 (28,6%)	12/42 (28,6%)

Tabla 43. Frecuencia de eventos adversos de los antifúngicos según causalidad.			
Fármaco	Causalidad		p
	No causalidad	Probable o segura	
Anfotericina B liposomal	16 (7,7%)	<b>26 (26,8%)</b>	p<0,05
Voriconazol	43 (20,8%)	24 (24,7%)	n.s.
Fluconazol	54 (26,1%)	19 (19,6%)	n.s.
Micafungina	<b>60 (29,0%)</b>	16 (16,5%)	p<0,05
Anidulafungina	23 (11,1%)	8 (8,2%)	n.s.
Caspofungina	11 (5,3%)	4 (4,1%)	n.s.
<b>Total</b>	207 (100,0%)	97 (100,0%)	
$\chi^2=23,871$ (p=0,0002)			

En el caso de EA graves (grado  $\geq 3$ ), se realizó una comparación entre los diferentes antifúngicos, destacando la asociación de anfotericina B liposomal con los EA grado  $\geq 3$  y la asociación de fluconazol con EA de menor gravedad (tabla 43).

Tabla 43. Frecuencia de eventos adversos de los antifúngicos según gravedad.			
Fármaco	Gravedad del EA		p
	No gravedad	Gravedad $\geq 3$	
Anfotericina B liposomal	27 (11,3%)	<b>15 (23,1%)</b>	p<0,05
Voriconazol	54 (22,6%)	13 (20,0%)	n.s.
Fluconazol	<b>64 (26,8%)</b>	9 (13,8%)	p<0,05
Micafungina	62 (25,9%)	14 (21,5%)	n.s.
Anidulafungina	22 (9,2%)	9 (13,8%)	n.s.
Caspofungina	10 (4,2%)	5 (7,7%)	n.s.
<b>Total</b>	239 (100,0%)	65 (100,0%)	
$\chi^2=11,598$ (p=0,04)			

Se comparó aquellos EA con elevada gravedad y causalidad entre los diferentes antifúngicos (tabla 44).

Tabla 44. Frecuencia de eventos adversos de los antifúngicos según causalidad y gravedad.			
Fármaco	Causalidad y gravedad del EA		p
	EA con gravedad <3 y causalidad	EA con gravedad ≥3 y causalidad	
Anfotericina B liposomal	30 (11,5%)	<b>12 (28,6%)</b>	p<0,05
Voriconazol	60 (22,9%)	7 (16,7%)	n.s.
Fluconazol	65 (24,8%)	8 (19,0%)	n.s.
Micafungina	69 (26,3%)	7 (16,7%)	n.s.
Anidulafungina	27 (10,3%)	4 (9,5%)	n.s.
Caspofungina	11 (4,2%)	4 (9,5%)	n.s.
Total	262 (100,0%)	42 (100,0%)	
$\chi^2=12,274$ (p=0,031)			

Se realizó una comparación entre los diferentes antifúngicos y la tasa de suspensión del tratamiento debido a EA, destacando la asociación de anfotericina B liposomal con la suspensión del tratamiento (tabla 45).

Tabla 45. Frecuencia en la suspensión del tratamiento antifúngico debido a eventos adversos en los diferentes antifúngicos.			
Fármaco	No suspensión debido a eventos adversos	Suspensión debido a eventos adversos	p
Anfotericina B liposomal	30 (11,5%)	<b>12 (28,6%)</b>	p<0,05
Voriconazol	54 (20,6%)	13 (31,0%)	n.s.
Fluconazol	62 (23,7%)	11 (26,2%)	n.s.
Micafungina	<b>73 (27,9%)</b>	3 (7,1%)	p<0,05
Anidulafungina	30 (11,5%)	1 (2,4%)	n.s.
Caspofungina	13 (5,0%)	2 (4,8%)	n.s.
Total	262 (100,0%)	42 (100,0%)	
$\chi^2= 18,671$ (p=0,002)			

#### **4.4 Factores predictivos de aparición de eventos adversos**

Se compararon las diferentes características clínicas y epidemiológicas de los pacientes frente a la aparición de EA (tablas 46-49).

Tabla 46. Frecuencia de aparición de eventos adversos según índice de comorbilidad de Charlson.			
Características clínicas y epidemiológicas	Eventos adversos		p
	Ningún evento adverso	Presencia de evento adverso	
Índice de comorbilidad de Charlson ≤3	68 (48,6%)	96 (58,5%)	n.s.
Índice de comorbilidad de Charlson >3	72 (51,4%)	68 (41,5%)	n.s.
Total	140 (100,0%)	164 (100,0%)	
$\chi^2 = 3,019$ (p=0,052)			

Tabla 47. Frecuencia de aparición de eventos adversos según los índices de gravedad de Pitt y Winston.			
Características clínicas y epidemiológicas	Eventos adversos		p
	Ningún evento adverso	Presencia de evento adverso	
Índice de Pitt <2	<b>67 (47,9%)</b>	52 (31,7%)	p<0,05
Índice de Pitt ≥2	73 (52,1%)	<b>112 (68,3%)</b>	p<0,05
Total	140 (100,0%)	164 (100,0%)	
$\chi^2 = 8,269$ (p=0,003)			
Índice de Winston >3	33 (23,6%)	28 (17,1%)	n.s.
Índice de Winston ≤3	107 (76,4%)	136 (82,9%)	n.s.
Total	140 (100,0%)	164 (100,0%)	
$\chi^2 = 1,988$ (p=0,103)			

Tabla 48. Frecuencia de aparición de eventos adversos según uso de corticoides y antibióticos previos.			
Características clínicas y epidemiológicas	Eventos adversos		p
	Ningún evento adverso	Presencia de evento adverso	
No uso de corticoides previo	41 (29,3%)	41 (25,0%)	n.s.
Uso de corticoides previo	99 (70,7%)	123 (75,0%)	n.s.
Total	140 (100,0%)	164 (100,0%)	

$\chi^2 = 0,704$ (p=0,239)			
No uso de antibióticos previos	4 (2,9%)	3 (1,8%)	n.s.
Uso de antibióticos previos	136 (97,1%)	161 (98,2%)	n.s.
Total	140 (100,0%)	164 (100,0%)	
$\chi^2 = 0,355$ (p=0,413)			

Tabla 49. Frecuencia de aparición de eventos adversos según características clínicas de los pacientes.

Características clínicas	Eventos adversos		p
	Ningún evento adverso	Presencia de evento adverso	
No cirugía	69 (49,3%)	82 (50,0%)	n.s.
Cirugía abdominal	71 (50,7%)	82 (50,0%)	n.s.
Total	140 (100,0%)	164 (100,0%)	
$\chi^2 = 6,9$ (p=0,437)			
No neutropenia	<b>112 (80,0%)</b>	115 (70,1%)	p<0,05
Neutropenia	28 (20,0%)	<b>49 (29,9%)</b>	p<0,05
Total	140 (100,0%)	164 (100,0%)	
$\chi^2 = 3,896$ (p=0,032)			
Paciente sin sepsis	61 (43,6%)	61 (37,2%)	n.s.
Paciente con sepsis	79 (56,4%)	103 (62,8%)	n.s.
Total	140 (100,0%)	164 (100,0%)	
$\chi^2 = 1,278$ (p=0,155)			
Paciente sin insuficiencia renal	107 (76,4%)	135 (82,3%)	n.s.
Paciente con insuficiencia renal	33 (23,6%)	29 (17,7%)	n.s.
Total	140 (100,0%)	164 (100,0%)	
$\chi^2 = 1,613$ (p=0,130)			
Paciente sin insuficiencia hepática	110 (78,6%)	132 (80,5%)	n.s.
Paciente con insuficiencia hepática	30 (21,4%)	32 (19,5%)	n.s.
Total	140 (100,0%)	164 (100,0%)	
$\chi^2 = 0,171$ (p=0,393)			

Se comprobaron los diferentes antifúngicos frente a la aparición de EA, siendo anfotericina B liposomal, en comparación con los demás antifúngicos, quien tiene una mayor relación con la presencia de EA, y fluconazol y micafungina quienes tienen una menor relación (tabla 50).

Tabla 50. Frecuencia de aparición de eventos adversos según los antifúngicos.			
Fármaco	Eventos adversos		p
	Ningún evento adverso	Presencia de evento adverso	
Anfotericina B liposomal	7 (5,0%)	<b>35 (21,3%)</b>	p<0,05
Voriconazol	31 (22,1%)	36 (22,0%)	n.s.
Fluconazol	<b>41 (29,3%)</b>	32 (19,5%)	p<0,05
Micafungina	<b>43 (30,7%)</b>	33 (20,1%)	p<0,05
Anidulafungina	12 (8,6%)	19 (11,6%)	n.s.
Caspofungina	6 (4,3%)	9 (5,5%)	n.s.
Total	140 (100,0%)	164 (100,0%)	
$\chi^2=21,888$ (p=0,001)			

Se compararon los diferentes AF con los EA más frecuentes aparecidos en el estudio (tablas 51-55).

Tabla 51. Frecuencia de aparición de elevación de enzimas hepáticas según los antifúngicos.			
Fármaco	Evento adverso		p
	No elevación de enzimas hepáticas	Elevación de enzimas hepáticas	
Anfotericina B liposomal	37 (14,5%)	5 (10,4%)	n.s.
Voriconazol	51 (19,9%)	<b>16 (33,3%)</b>	p<0,05
Fluconazol	63 (24,6%)	10 (20,8%)	n.s.
Micafungina	66 (25,8%)	10 (20,8%)	n.s.
Anidulafungina	28 (10,9%)	3 (6,3%)	n.s.
Caspofungina	11 (4,3%)	4 (8,3%)	n.s.
Total	256 (100,0%)	48 (100,0%)	
$\chi^2= 6,617$ (p=0,251)			

Tabla 52. Frecuencia de aparición de elevación de la creatinina según los antifúngicos.

Fármaco	Evento adverso		p
	No elevación de creatinina	Elevación de creatinina	
Anfotericina B liposomal	28 (10,5%)	<b>14 (37,8%)</b>	p<0,05
Voriconazol	<b>64 (24,0%)</b>	3 (8,1%)	p<0,05
Fluconazol	64 (24,0%)	9 (24,3%)	n.s.
Micafungina	70 (26,2%)	6 (16,2%)	n.s.
Anidulafungina	26 (9,7%)	5 (13,5%)	n.s.
Caspofungina	15 (5,6%)	0 (0,0%)	n.s.
Total	267 (100,0%)	37 (100,0%)	
$\chi^2 = 25,140$ (p=0,0001)			

Tabla 53. Frecuencia de aparición de hipokalemia según los antifúngicos.

Fármaco	Evento adverso		p
	No hipokalemia	Hipokalemia	
Anfotericina B liposomal	33 (11,9%)	<b>9 (32,1%)</b>	p<0,05
Voriconazol	<b>65 (23,6%)</b>	2 (7,1%)	p<0,05
Fluconazol	70 (25,4%)	3 (10,7%)	n.s.
Micafungina	68 (24,6%)	8 (28,6%)	n.s.
Anidulafungina	25 (9,1%)	6 (21,4%)	n.s.
Caspofungina	15 (5,4%)	0 (0,0%)	n.s.
Total	276 (100,0%)	28 (100,0%)	
$\chi^2 = 18,369$ (p=0,003)			

Tabla 54. Frecuencia de aparición de elevación de la bilirrubina total según los antifúngicos.

Fármaco	Evento adverso		p
	No elevación de la bilirrubina total	Elevación de la bilirrubina total	
Anfotericina B liposomal	37 (13,4%)	5 (18,5%)	n.s.
Voriconazol	62 (22,4%)	5 (18,5%)	n.s.
Fluconazol	67 (24,2%)	6 (22,2%)	n.s.
Micafungina	73 (26,4%)	3 (11,1%)	n.s.

Anidulafungina	25 (9,0%)	<b>6 (22,2%)</b>	p<0,05
Caspofungina	13 (4,7%)	2 (7,4%)	n.s.
Total	277 (100,0%)	27 (100,0%)	
$\chi^2 = 7,536$ (p=0,184)			

Tabla 55. Frecuencia de aparición de diarrea según los antifúngicos.

Fármaco	Evento adverso		p
	No diarrea	Diarrea	
Anfotericina B liposomal	39 (13,6%)	3 (16,7%)	n.s.
Voriconazol	65 (22,7%)	2 (11,1%)	n.s.
Fluconazol	70 (24,5%)	3 (16,7%)	n.s.
Micafungina	72 (25,2%)	4 (22,2%)	n.s.
Anidulafungina	27 (9,4%)	4 (22,2%)	n.s.
Caspofungina	13 (4,5%)	2 (11,1%)	n.s.
Total	286 (100,0%)	18 (100,0%)	
$\chi^2 = 7,536$ (p=0,184)			

Se realizó un análisis multivariado para detectar los factores predictivos asociados a la presencia de EA (tabla 56). Se observó un mayor peso de anfotericina B liposomal con un odds ratio (OR) de 4,83. Los dos factores observados explican hasta un 60,5% de la presencia de EA.

Tabla 56. Factores predictivos asociados a la presencia de un evento adverso.

Variables	OR	IC 95%	p
Anfotericina B liposomal	4,83	2,06 – 11,32	0,0003
Índice de Pitt≥2	1,84	1,14 – 2,97	0,01
Análisis multivariado: explican el 60,5% de los casos			

## DISCUSIÓN

---

## 5. DISCUSIÓN

### 5.1. características clínico-epidemiológicas de los pacientes

La candidemia es la enfermedad fúngica invasora más frecuente y se caracteriza por una alta morbimortalidad asociada<sup>100</sup>. El incremento en la incidencia de candidemia se ha atribuido a varios factores, entre los que destaca el uso del CVC, la cirugía abdominal, la nutrición parenteral, el mayor uso de quimioterapia antineoplásica y de mayor intensidad con neutropenia más prolongada, un mayor número de TPH y de TOS, el uso de corticoides u otros inmunosupresores, y el incremento del empleo de antibióticos de amplio espectro<sup>10,14</sup>.

La distribución de las especies causantes de candidemia presenta una gran variabilidad geográfica<sup>100</sup>. En el estudio de Gómez et al<sup>10</sup> la especie *C. albicans* se aisló en un 45,8% en una cohorte de 2002–2005 frente a un 66,2% aisladas en una cohorte de 1993–1998, lo que representa una disminución en la frecuencia de aislamientos, aunque se mantiene como la especie más aislada. Por su parte, las especies de *Candida* no-*albicans* representaron un aumento desde un 33,7% a un 54,2%<sup>10</sup>. En el estudio FUNGEMICA<sup>5</sup> realizado en España, *C. albicans* fue la especie más frecuentemente aislada en un 44,7% y el porcentaje en candidemia por *Candida* no-*albicans* fue del 54,6%. En nuestro trabajo, *C. albicans* ha sido la especie aislada con mayor frecuencia, siendo del 51,9%, mientras que las especies *Candida* no-*albicans* se han aislado en un 48,1%.

En el estudio FUNGEMICA<sup>5</sup> las especies de *Candida* no-*albicans* más frecuentemente aisladas fueron *C. parapsilosis* (29,1%), *C. glabrata* (11,5%), *C. tropicalis* (8,2%) y *C. krusei* (2%). En nuestro estudio, destaca las diferencias de frecuencia en los aislamientos de *C. glabrata* (27,4%) y *C. parapsilosis* (7,9%). Estos resultados se parecen más a los de otros estudios multicéntricos europeos donde *C. glabrata* representó la segunda especie aislada, después de *C. albicans* y por delante de *C. parapsilosis*<sup>6</sup>. Este aumento de infecciones por *C. glabrata* se ha atribuido a la amplia utilización de azoles en la profilaxis y la terapia en poblaciones de alto riesgo, ya que esta especie es menos sensible que *C. albicans* a estos fármacos<sup>6</sup>.

Por otro lado, *C. parapsilosis* predomina en las candidemias de neonatos y lactantes, los cuales son un tipo de pacientes que no han sido incluidos en nuestro estudio. Por tanto, este fenómeno puede estar relacionado con las variables demográficas y el uso previo de antibióticos.

Por su parte, *C. krusei* es una especie responsable de candidemia fundamentalmente en pacientes hematológicos con neutropenia profunda o prolongada<sup>8</sup>. En este trabajo fue aislada en un 6,2% de los pacientes, siendo en su mayoría pacientes con neoplasias hematológicas y con neutropenia.

En el estudio poblacional prospectivo de Tortorano et al<sup>101</sup>, con participación de 7 países en Europa, se analizaron las condiciones subyacentes de los pacientes con candidemia. La candidemia predominó en pacientes que habían presentado previamente cirugía general (44,7%), pacientes en cuidados intensivos (40,2%), con tumor sólido (22,5%) y pacientes con neoplasias hematológicas (12,3%). En España, el estudio de Puig-Asensio et al<sup>102</sup> observó que las enfermedades de base más frecuentes halladas fueron la neoplasia (34,3%), la enfermedad renal (25,8%) y la diabetes mellitus (21,4%). En el estudio de Gómez et al<sup>10</sup> se observó que las enfermedades subyacentes más frecuentes fueron las neoplasias (33,6%), la diabetes mellitus (25,2%) y pacientes con politraumatismos (19,6%). En nuestro estudio, hemos observado que las comorbilidades más frecuentes son la hipertensión arterial (48,7%), la diabetes mellitus (22,4%), la enfermedad renal moderada-severa (20,4%) y el tumor sin metástasis (20,1%). Salvo en el caso de la hipertensión arterial, las enfermedades de base son similares a las publicadas en la bibliografía.

Entre los factores predisponentes para candidemia, en el estudio de Puig-Asensio et al<sup>102</sup> destacan la exposición previa a antibióticos (93,5%), el uso de CVC (77,5%) y la cirugía previa (50,8%), entre la que destaca mayoritariamente la cirugía abdominal (28,1%). Por otro lado, en el estudio de Gómez et al<sup>10</sup> se observaron como factores predisponentes a la candidemia el uso de CVC, el uso de nutrición parenteral total y el uso de catéter urinario, todos en porcentajes del 90,6% de los pacientes incluidos. El uso previo de antibióticos aparece en el 100% de los pacientes, aunque el uso de 2 o más ciclos aparece en el 80,4%. En porcentajes menores destacan la cirugía previa (78,5%), la ventilación mecánica (75,7%) y la transfusión sanguínea previa (70,0%). En nuestros datos observamos los factores más frecuentes la administración previa de antibióticos de amplio espectro (97,5%), la administración previa de corticoides (71,0%) y la cirugía abdominal previa (60,2%). Entre los procedimientos invasivos a los que están sometidos estos pacientes destacan el uso de drenaje (57,7%) y el uso de catéter venoso central (47,3%).

En el estudio de Gómez et al<sup>10</sup> la gravedad de la condición del paciente en la presentación se evaluó de acuerdo con los criterios de Winston<sup>96</sup>. Los pacientes que se encontraban en un estado crítico al inicio fueron el 49,6%, mientras los que se

encontraban en un estado malo o regular representaron el 51,4%. En nuestros pacientes, según los criterios de Winston, el 21,4% presenta una gravedad inicial crítica o mala, y un 56,0% un estado regular. Por otro lado, el estudio de Puig-Asensio et al<sup>102</sup> destaca que la sepsis fue la presentación clínica de candidemia en el 68,1% casos, cifra similar al 71,3% encontrada en nuestro estudio.

En el estudio de Hernández Contreras et al<sup>103</sup> se informó de un 21,9% de pacientes con índice de Pitt mayor a 3, aunque se incluían pacientes con bacteriemia o candidemia. En nuestro estudio encontramos que esta cifra es similar (30,7%) en estos pacientes aunque algo mayor.

El fármaco para el que se dispone de mayor información sobre su eficacia en el tratamiento de la candidemia en el paciente no neutropénico es el fluconazol<sup>69,104,105</sup>. Para el tratamiento de estos pacientes se recomienda su uso en pacientes estables y sin consumo previo de azoles. En pacientes más graves o cuando exista consumo previo de azoles, el tratamiento recomendado es el uso de una candina<sup>15</sup>. Por otro lado, la anfotericina B liposomal se recomienda como una alternativa razonable si hay intolerancia, disponibilidad limitada o resistencia a otros agentes antifúngicos. Para la candidemia por *C. krusei* se aconseja el uso de candidinas, anfotericina B o voriconazol<sup>15</sup>. Este último, ofrece poca ventaja sobre el fluconazol como terapia inicial y se recomienda para casos seleccionados de candidemia debido a *C. krusei*<sup>15</sup>. Es normal, por tanto, que se produzca un mayor consumo de fluconazol y candidinas en el tratamiento de la candidemia en pacientes no neutropénicos.

Las recomendaciones sobre el tratamiento de la candidemia en el paciente neutropénico se basan en subanálisis de los grandes ensayos clínicos, ya que no existe ningún ensayo clínico aleatorizado que evalúe el tratamiento de la candidemia en éstos pacientes. Las guías recomiendan actualmente las candidinas<sup>15,106,107</sup> o una formulación lipídica de anfotericina B<sup>15,106</sup>.

En nuestro estudio, los más fármacos más utilizados en candidemia han sido micafungina (30,7%) y fluconazol (30,3%). Durante el período de estudio, el uso de anidulafungina y caspofungina se encontraba restringido en el hospital en donde se realizó el estudio. En el caso de anidulafungina, el fármaco fue autorizado por la Comisión de Farmacia y Terapéutica en 2009 para el tratamiento de la candidiasis invasiva en pacientes con trasplante hepático o insuficiencia hepática grave, y caspofungina se encontraba restringido a pacientes con neoplasias hematológicas como tratamiento empírico de infecciones fúngicas cuando hubiera fiebre neutropénica. Estas dos restricciones ha conllevado a que el uso de candidinas sea

mayoritariamente micafungina. Actualmente, no existen recomendaciones para posicionar ninguna de las candidinas disponibles sobre otra en cuanto a su eficacia clínica, y su uso depende más de las diferencias farmacocinéticas que existen entre ellas.

En un estudio observacional prospectivo del consumo de AF en pacientes ingresados en unidades de cuidados intensivos españolas<sup>108</sup> se publicó que los AF más frecuentemente empleados fueron el fluconazol (55%) y la caspofungina (19,5%) y se comprobó la disminución del uso de fluconazol y el crecimiento del consumo de equinocandinas. Según las recomendaciones de las guías de tratamiento<sup>15,106,107</sup> de candidemias es esperable el aumento del uso de candidinas respecto al fluconazol.

En nuestro estudio, el uso de fluconazol es similar al de micafungina, sin embargo, el uso global de candidinas ha sido mayor. Hay que tener en cuenta que no se han incluido pacientes en profilaxis ni con tratamiento empírico, y que los pacientes han presentado en un alto porcentaje una mayor gravedad, para lo cual se recomiendan el uso de candidinas frente al de fluconazol.

Desde un punto de vista clínico, el término aspergilosis incluye la aspergilosis broncopulmonar alérgica, las formas pulmonares crónicas no invasivas, las formas invasivas de la vía aérea, las formas cutáneas y las formas extrapulmonares y/o diseminadas, todas ellas producidas por diferentes especies de *Aspergillus*.

Las formas clínicas locales más frecuentes de AI tienen lugar a nivel pulmonar y en los senos paranasales. Aquellas condiciones que comprometen la respuesta inmune a nivel pulmonar y sistémico ante la inhalación de esporas son consideradas como factores de riesgo, entre las que se encuentran la neutropenia profunda y mantenida y las dosis altas de corticoides o fármacos que produzcan inmunodeficiencia celular severa. Entre las poblaciones con riesgo más alto de padecerla se incluyen pacientes con neoplasias hematológicas con una neutropenia mantenida, pacientes con EICH en tratamiento inmunosupresor, receptores de órgano sólido, pacientes con VIH y bajo recuento de CD4 y el uso de terapias biológicas<sup>23</sup>.

Un 82,5% de los pacientes incluidos en nuestro estudio con AI presentaban algún tipo de neoplasia hematológica o de órgano sólido y un 80,9% administración previa de corticoides a dosis altas, representando los factores predisponentes más frecuentes en nuestro trabajo.

Aunque también puede aparecer en pacientes con menor grado de inmunosupresión, como los pacientes ingresados en unidades de cuidados intensivos

o pacientes con EPOC<sup>109</sup>, la mayoría de ellos, aunque no todos, en tratamiento crónico con corticoides<sup>110</sup>. En nuestro estudio 23 pacientes (36,5%) con AI presentaban EPOC, representando un alto porcentaje de pacientes con esta comorbilidad.

El tratamiento antifúngico recomendado es voriconazol y la alternativa anfotericina B liposomal<sup>83</sup>. Sin embargo, las candidinas no están recomendadas en la AI, aunque se consideran si otros AF están contraindicados. En nuestros resultados, voriconazol ha sido el tratamiento mayoritario (68,3%) seguido de anfotericina B liposomal (23,8%). Las candidinas han sido utilizada en pocos pacientes con AI y en aquellos casos en los que el tratamiento previo fue ineficaz o estaba contraindicado.

Las dosis utilizadas de los antifúngicos son adecuadas, según la indicada en las fichas técnicas autorizadas, en un 75,3% de los tratamientos estudiados. Estas dosis debían adecuarse a las utilizadas habitualmente para así observar los posibles EA producidos en la práctica clínica, sin embargo, es habitual que determinadas pautas posológicas cambien respecto a las autorizadas según la práctica y nuevos ensayos. En el caso de micafungina, el uso a dosis de 150 mg no es la recomendada en ficha técnica<sup>56</sup>, sin embargo, puede ser recomendada en determinadas situaciones<sup>15,111</sup>. El bajo número de pacientes en estas situaciones no nos permite sacar conclusiones en cuanto a seguridad de la utilización de esta dosis respecto a la habitual.

Por otro lado, un uso incorrecto puede influir tanto en la eficacia del tratamiento como en la seguridad. En nuestro estudio, la infradosificación se registró no solo como menor a la establecida en ficha técnica, sino como la no utilización de dosis de carga cuando correspondiera o debida a una duración menor a la recomendada. En este punto, cabe destacar la no utilización de dosis de carga en un alto número de pacientes en tratamiento con fluconazol. La dosis de carga recomendada en ficha técnica<sup>79</sup> o en las guías clínicas<sup>15,106,107</sup> de candidiasis invasiva es de 800 mg el primer día y de 400 mg al día en las dosis posteriores. No sabemos como puede influir este hecho en la seguridad de los pacientes estudiados, aunque sí es posible la influencia en la eficacia del tratamiento y el resultado clínico posterior debido a un mayor tiempo para conseguir el estado estacionario de las concentraciones plasmáticas<sup>79</sup>.

La mortalidad atribuible a un episodio de candidemia se estima entre el 40-60%<sup>11</sup>, la cual, difiere si se evalúa de forma precoz a los 7 días del diagnóstico o de forma tardía a los 30 días del diagnóstico. En nuestro trabajo, la mortalidad debido a la candidemia es del 5,4%, aunque, según los criterios de inclusión, el paciente debía

estar al menos en tratamiento AF durante cinco días, con lo que los datos de mortalidad son menores a lo esperado. De forma global, se ha producido curación clínica de la IFI en el 64,1% de los pacientes. La necesidad de cambio de tratamiento, y por tanto de fracaso de la terapia, se ha registrado en un 28,6% de los pacientes. Esta tasa de fracaso de la terapia se ve influenciada tanto por la falta de eficacia del tratamiento como por la tolerabilidad a los AF. En este caso, en un 14,1% de los pacientes ha sido necesaria la suspensión del tratamiento debido a los EA, con lo que ha sido necesario instaurar otro tratamiento AF.

## **5.2 Efectos adversos aparecidos durante la administración de los antifúngicos**

Hemos realizado una descripción de los perfiles de seguridad de los diferentes antifúngicos. Para ello, hemos seleccionado los EA aparecidos durante el tratamiento, las reacciones adversas que mediante un grado elevado de causalidad están relacionadas con el medicamento, los EA graves registrados durante el estudio y aquellos que estando relacionados con el fármaco han sido graves. Para completar el perfil de los diferentes antifúngicos se ha registrado la tasa de suspensión del fármaco debido a un EA, lo que nos puede dar una idea de la tolerabilidad en la práctica clínica del uso de ese determinado antifúngico.

Un aspecto clave de las reacciones adversas es que muchas de ellas son potencialmente prevenibles. Según se ha observado en diferentes estudios, entre un 79 y un 100% de los ingresos a causa de reacciones adversas serían evitables por tratarse de reacciones de tipo A<sup>112,113</sup>, es decir relacionadas con el mecanismo de acción del medicamento y dependientes de la dosis. El hecho de que las RAM puedan dar lugar a prácticamente cualquier tipo de patología, y que a su vez no tengan una expresividad clínica que las diferencie de otras enfermedades, ha determinado que en la mayoría de los estudios se obtengan infraestimaciones de su frecuencia<sup>114,115</sup>.

### **5.2.1 Micafungina**

De los más de 3.000 pacientes que recibieron micafungina en los ensayos clínicos, un 32,2% presentaron EA relacionados con el tratamiento<sup>56</sup>. En el estudio post-autorización de Hanadate et al.<sup>65</sup> que incluyó a 1.142 pacientes con micosis

profundas causadas por *Candida* o *Aspergillus* en Japón, se notificaron 562 EA en el 28,5% de los pacientes.

En nuestro estudio, se han observado EA en 33 de los 76 pacientes incluidos en tratamiento con micafungina, lo que constituye una tasa del 43,4% y resulta en una cifra mayor a la registrada en la bibliografía. Sin embargo, al buscar la relación causal con el medicamento, observamos como esta tasa disminuye a la mitad, hasta un 19,7%. Esta diferencia se puede explicar por la gravedad inicial de los pacientes incluidos en el estudio con candidemia. Es de esperar que aparezcan una serie de eventos durante la evolución de un cuadro con gravedad, pero no necesariamente tienen que estar relacionadas con el fármaco, si no que pueden estar relacionados con la enfermedad de base o con el tratamiento concomitante<sup>116</sup>.

Esta tasa del 19,7% de RAM en los pacientes tratados con micafungina es menor a la observada en los ensayos y en la experiencia post comercialización. Pero los datos de estos ensayos se encuentran agrupados, correspondiendo a pacientes con candidemia y otras formas de candidiasis invasiva, candidiasis esofágica, aspergilosis invasiva o profilaxis después de TPH, y además, están incluidos tanto pacientes adultos como pediátricos. En nuestro estudio, solo se incluyeron pacientes adultos, y el tratamiento con micafungina fue mayoritario en pacientes con candidemia.

En el ensayo de Pappas et al<sup>59</sup>, en donde se comparó micafungina frente a caspofungina en pacientes con candidemia y candidiasis invasiva, los EA relacionados con micafungina a dosis de 100 mg ocurrieron en el 22,8% de los pacientes, y en el 23,8% con dosis de 150 mg. Estos datos son similares a los encontrados en nuestro estudio y en los que las poblaciones son similares.

En el estudio de Kohno et al.<sup>117</sup> realizado en Japón en pacientes con candidemia y aspergilosis, se registró una tasa del 41,7% de EA en pacientes tratados con micafungina. Sin embargo, la dosis utilizada en el estudio fue de 150 mg y el número de pacientes incluidos fue bajo e incluían pacientes con candidiasis esofágica, candidemia y aspergilosis.

Los EA relacionados con micafungina y notificadas con mayor frecuencia en los ensayos clínicos pivotaes<sup>57,59,60,61,64</sup> fueron náuseas (2,8%), incremento de la FA en sangre (2,7%), flebitis (2,5%), vómitos (2,5%), e incremento de la ASAT (2,3%) y ALAT (2,0%). Dentro de las RAM observadas en nuestro estudio, los porcentajes de aparición de algunos EA son similares, como en el caso de la flebitis (3/76; 3,9%), los vómitos (2/76; 2,6%) y la hipokalemia (1/76; 1,3%). Sin embargo, existen diferencias

en las RAM hepáticas y renales respecto a las publicadas. De forma global, el 8,6% de los pacientes en los ensayos presentó un EA hepático relacionado con el tratamiento<sup>118</sup>, cifra que engloba tanto el aumento de enzimas hepáticas, como de bilirrubina o hepatitis. En el estudio de Hanadate et al.<sup>65</sup> los trastornos de las enzimas hepáticas y evaluadas como probables o definitivas fueron del 1,7%. En nuestro caso, la tasa de elevación de enzimas hepáticas ha sido del 6,6% (en 5 de 76 pacientes), cifra intermedia entre los ensayos y la experiencia post comercialización. Por otro lado, el aumento de la creatinina en sangre reportado en los ensayos clínicos fue del 0,7%, mientras que en nuestro estudio, aunque se registraron seis casos como EA, no fueron considerados relacionados con micafungina.

En los ensayos clínicos<sup>57,59,60,61,64</sup>, un 3,5%, de los pacientes estudiados presentaron un EA grave relacionado con el tratamiento y una tasa de suspensión del tratamiento debido a EA del 3,4%. En el estudio de Hanadate et al.<sup>65</sup> los EA graves reportados que se evaluaron como definitivos o probables fueron del 0,4% y la tasa de suspensión del 11,1%. En nuestro caso, hemos observado EA con una gravedad  $\geq 3$  relacionados con micafungina en el 9,2% de los pacientes, cifra mayor a los EA graves reportados en la bibliografía.

La tasa de suspensión debido a EA que hemos registrado es del 3,9%, similar a la informada en los datos agrupados de los ensayos clínicos. Sin embargo, en el ensayo de Pappas et al<sup>59</sup>, que presentó una población parecida a la nuestra, se registró una tasa de suspensión debido a EA del 2,5%, por lo que podríamos decir que hemos presentado una tasa de suspensión algo mayor.

Hemos registrado un caso en el que se produjo una disminución de dosis debido a un EA, en este caso debido a vómitos. La dosis recomendada en la ficha técnica de micafungina para la candidiasis invasiva es de 100 mg/día<sup>56</sup>, sin embargo, esta dosis puede aumentarse a 150 mg al día en candidiasis esofágica<sup>56</sup>, en aspergilosis invasiva junto a voriconazol<sup>15</sup>, endocarditis sobre válvula nativa o dispositivos implantados<sup>15</sup> y en pacientes obesos<sup>111</sup>. Actualmente, no existe evidencia que justifique la disminución de la dosis de micafungina en caso de EA o intolerancia, ya que lo recomendado es el cambio de tratamiento cuando los EA son intolerables. No se sabe la implicación clínica o relacionada con las resistencias que podría tener esta práctica, aunque en este caso particular, al disminuir la dosis el EA desapareció y se continuó el tratamiento que finalmente concluyó con la curación clínica de la infección.

### 5.2.2 Anidulafungina

Hay que destacar la diferencia de pacientes en tratamiento con anidulafungina incluidos en el estudio respecto a los incluidos con micafungina. Esta situación es debida a que en el hospital en donde se realizó el estudio la anidulafungina fue autorizada por la Comisión de Farmacia y Terapéutica en 2009 para el tratamiento de la candidiasis invasiva en pacientes con trasplante hepático o insuficiencia hepática grave. Este uso restringido de anidulafungina ha conllevado un menor número de tratamientos con este fármaco en favor de micafungina cuando el uso de una candina estaba indicada.

El perfil de seguridad de anidulafungina se basa en los ensayos clínicos realizados en 840 pacientes con candidemia/candidiasis invasiva<sup>69</sup>, en donde se notificó un 24,4% de EA relacionados con el tratamiento. Éstas incluyeron la hipokalemia (3,1%), la diarrea (3,1%), el rubor o sofocos (2,3%), el prurito (2,3%), la elevación de enzimas hepáticas (1,5%) y la bilirrubina sérica elevada (1,5%).

En nuestro estudio, se ha registrado una tasa de EA del 61,3% en los pacientes tratados con anidulafungina. Sin embargo, al aplicar criterios de causalidad, la tasa queda en un 25,8% de EA relacionados con anidulafungina, dato que se encuentra más acorde con los registrados en la bibliografía. Las RAM más frecuentes que hemos registrado son los vómitos (2/31; 6,4%), el aumento de bilirrubina total (1/31; 3,2%), hipokalemia (1/31; 3,2%), diarrea (1/31; 3,2%) y sofocos (1/31; 3,2%). Tanto el tipo de RAM como los porcentajes de aparición son similares a los notificados en los ensayos para anidulafungina.

En el caso de los EA de tipo hepático hemos registrado una elevada tasa (elevación de bilirrubina un 19,3% y elevación de enzimas hepáticas un 9,7%) frente a los notificados en los ensayos clínicos, aunque al aplicar criterios de causalidad éstos son relativamente bajos. Esta situación, puede explicarse debido al uso restringido del fármaco en el hospital a pacientes con insuficiencia hepática o que hayan recibido un trasplante hepático. En el estudio de Aguado et al<sup>119</sup> se observó que en estos pacientes no hubo diferencias en el grado de alteración de las enzimas hepáticas ni casos de hepatotoxicidad grave directamente atribuible al uso de anidulafungina. Sin embargo, en nuestro caso sí aparecen eventos de tipo hepático aunque éstos están más relacionados con la enfermedad de base y la evolución del cuadro subyacente que en el tratamiento farmacológico, ya que al aplicar el algoritmo de Naranjo han presentado una baja causalidad.

En el ensayo pivotal realizado por Reboli et al<sup>69</sup> se registró un 1,6% de EA graves relacionados con anidulafungina y una tasa de suspensión del 0,8%. En el metanálisis realizado por Wang et al.<sup>81</sup> de los ensayos con anidulafungina, se informó de una tasa de suspensión debido a EA del 8,4%, aunque, en este caso no se revisó la causalidad, por lo que teniendo en cuenta la suspensión debido a la progresión de la enfermedad subyacente, probablemente este porcentaje sea menor.

En nuestro caso, hemos registrado una tasa de 12,9% de EA graves con una causalidad elevada (4/31). Esta elevada diferencia con lo publicado, podría explicarse a que su uso se circunscribe a pacientes con candidemia y trasplante hepático o insuficiencia hepática grave. La mayor gravedad al inicio y la complejidad de los esquemas terapéuticos, en los que se incluyen inmunosupresores, hace que sea difícil realizar una valoración adecuada de la causalidad de un determinado EA. Por otro lado, debemos destacar el bajo número de pacientes incluidos en tratamiento con anidulafungina que puede afectar al poder estadístico observado en este punto.

En nuestro estudio, en un solo paciente (3,2%) se ha tenido que suspender el tratamiento debido a EA. En el ensayo pivotal la tasa de suspensión fue del 0,8%, mientras que en el estudio de Aguado et al<sup>119</sup> no hubo necesidad de interrumpir el uso de anidulafungina debido a EA severos. En este caso la tasa de suspensión que hemos registrado es mayor a la publicada, aunque hay que tener en cuenta de nuevo que el número de pacientes incluidos en nuestro estudio ha sido bajo.

### **5.2.3 Caspofungina**

Solo 15 pacientes han sido incluidos en tratamiento con caspofungina. Este número de pacientes, bajo en comparación con el resto de antifúngicos, se debe principalmente a que durante el período de estudio, el fármaco se encontraba restringido a pacientes hematológicos como tratamiento empírico de infecciones fúngicas en fiebre neutropénica. Este uso restringido ha llevado a que muy pocos pacientes en tratamiento con caspofungina cumplieran con el criterio de inclusión de presentar un cultivo positivo para *Candida* spp o criterios EORTC/MSG para AI. El bajo número de pacientes hace difícil extraer conclusiones más allá de las meramente descriptivas.

Los datos de seguridad de caspofungina que se notificaron en los ensayos clínicos fue de un 41,8% de pacientes con EA relacionados con el fármaco<sup>75</sup>. Entre los más frecuentes notificados destacan el aumento de enzimas hepáticas (19,1%), las

relacionadas con la administración (17,7%), los efectos gastrointestinales (7,2%) y las alteraciones del potasio (4,2%). Sin embargo, estos datos de EA son datos agrupados de todos los ensayos clínicos, entre los que se incluyen el tratamiento en pacientes con aspergilosis invasiva<sup>72</sup>, el tratamiento en pacientes con candidiasis invasiva<sup>73</sup> y el tratamiento antifúngico empírico en pacientes con neutropenia y fiebre persistente<sup>74</sup>.

En pacientes con candidiasis invasiva<sup>73</sup> tratados con caspofungina la tasa de pacientes con EA relacionados fue del 28,9%, entre los que se observaron como más frecuentes los eventos relacionados con la infusión (20,2%), la hipopotasemia (9,9%) y la elevación de la fosfatasa alcalina (8,3%). En el caso de pacientes con aspergilosis invasiva<sup>72</sup>, se informó de un 12,2% de pacientes con EA relacionados con caspofungina. En este ensayo se incluyó un alto número de pacientes con enfermedades hematológicas (72,3%), y los EA relacionados con caspofungina más frecuentes fueron elevación del nivel de proteínas en orina (3,4%), hipokalemia (2,3%) y elevación de la fosfatasa alcalina (2,3%).

En nuestro estudio hemos registrado cinco EA clasificados como probables en cuatro pacientes (26,6%), siendo las más frecuentes el aumento de las enzimas hepáticas (3/15; 20,0%), aumento de la bilirrubina total (1/15; 6,7%) y la flebitis (1/15; 6,7%). En cuanto a tasa de EA, nuestros datos son similares a los publicados para pacientes con candidiasis invasiva y menores a los publicados con datos agrupados. Los pacientes que han sido incluidos en tratamiento con caspofungina han presentado mayoritariamente candidemia (12/15; 80,0%).

En un metaanálisis realizado por Wang et al.<sup>81</sup> para valorar la tolerabilidad y hepatotoxicidad de los antifúngicos, se describió que el incremento en la concentración de las enzimas hepáticas era más probable con la caspofungina, pero que, en general, no requería la suspensión del tratamiento. En nuestros datos, ha sido el EA más frecuente relacionado con caspofungina.

La aparición de EA de tipo hematológico, como la trombocitopenia, resulta esperable debido al tipo de pacientes incluidos, debido a la evolución de la enfermedad de base o al tratamiento quimioterápico, por lo que al aplicar criterios de causalidad, en su mayoría se clasificaron como no relacionados o alguno como posibles. De nuevo hay que destacar la dificultad para relacionar un EA aparecido en un paciente con el fármaco a estudio ya que es difícil saber cuándo una situación clínica es una RAM o es secundaria a un deterioro de la condición clínica del paciente.

En una revisión de los datos de seguridad de los ensayos clínicos<sup>75</sup>, se notificaron un 0,8% de EA graves relacionados con el fármaco y una tasa de suspensión debido a EA del 2,7%, tasa similar al 2,6% registrada en el ensayo de Mora-Duearte et al<sup>73</sup> en pacientes con candidiasis invasiva. En nuestro estudio hemos registrado una tasa de 26,6% de pacientes con EA graves relacionados con caspofungina y una tasa de suspensión del 13,3% debido a toxicidad hepática en dos pacientes. Estos porcentajes son mayores a los notificados en la bibliografía. En nuestro caso, se puede explicar por la restricción de uso a pacientes con neoplasias hematológicas, que debido a la complejidad hace difícil establecer de forma precisa la causalidad de los EA aparecidos durante la administración de caspofungina.

En un paciente se disminuyó la dosis de 50mg día a 35mg día tras un aumento de las enzimas hepáticas grado 4 relacionado con el medicamento. En el caso de caspofungina, se recomienda la reducción de dosis en pacientes con insuficiencia hepática moderada (7 a 9 puntos en la escala de Child-Pugh), basándose en los datos farmacocinéticos<sup>71</sup>, sin embargo, no existen recomendaciones basadas en la evidencia para la disminución de dosis debido a EA. Como en el caso de micafungina, no se conoce la implicación clínica o relacionada con las resistencias que podría tener la disminución de la dosis. En el caso de este paciente, el tratamiento continuó con la mejoría clínica de la IFI.

En los últimos años ha aumentado la evidencia y las recomendaciones de uso de candidinas en primera línea en pacientes con IFI y gravedad inicial elevada<sup>15</sup>, frente al resto de AF. La complejidad y la inestabilidad hemodinámica que aparece en estos pacientes hace que resulte complicado el uso de alternativas adecuadas para la situación clínica del paciente cuando aparece intolerancia a candidinas. Por esta razón, según el balance beneficio riesgo se tiende a mantener el tratamiento a pesar de la aparición de EA que en otros AF causarían la suspensión para el uso de alternativas.

#### **5.2.4 Fluconazol**

En los estudios de Rex et al<sup>104,105</sup> y Anaisse et al<sup>120</sup> en pacientes con candidemia, la tasa de EA asociada a fluconazol se encontraba entre un 5% y un 10%. En el ensayo de Reboli et al<sup>69</sup> se informó de un 26,4% de pacientes con EA asociados a fluconazol. En nuestro estudio, la tasa de EA relacionados con fluconazol ha sido del 24,7%.

El uso de fluconazol ha sido muy extendido y durante la comercialización las RAM que más frecuentemente se han notificado fueron el dolor de cabeza (2% a 13%), los síntomas gastrointestinales (2 a 7%) y la elevación de enzimas hepáticas (2 a 10%)<sup>79</sup>. En nuestro estudio, las RAM más frecuentes han sido el aumento enzimas hepáticas (8/73; 10,9%), el aumento de la bilirrubina total (5/73; 6,8%), el aumento de creatinina (3/73; 4,1%) y los vómitos (3/73; 4,1%). Nuestros resultados coinciden con los notificados en la bibliografía, salvo en el caso de la elevación de la creatinina, lo que se puede explicar por el número de comorbilidades y el mayor índice de Pitt en pacientes con candidemia al inicio del tratamiento, y la dificultad para diferenciar el EA de el empeoramiento de la situación clínica del paciente.

Las anomalías de la función hepática están asociadas con todos los azoles y es el efecto de clase que con mayor frecuencia aparece. Varían desde elevaciones leves de las transaminasas hasta reacciones hepáticas graves, incluyendo hepatitis, colestasis e insuficiencia hepática fulminante<sup>121</sup>. En dos estudios se han informado de casos graves de elevación de enzimas hepáticas<sup>69,122</sup>.

En el metanálisis realizado por Wang et al<sup>81</sup>, se encontró que fluconazol tenía mejores perfiles de seguridad hepática que el resto de agentes antifúngicos, y con un menor porcentaje de suspensión del tratamiento por elevación de enzimas hepáticas. En este metanálisis, se estimó que la tasa de elevación de las enzimas hepáticas en pacientes en tratamiento definitivo con fluconazol era del 9,8% (IC95%: 2,5-17) y de suspender el tratamiento del 1,3% (IC95%: 0-2,8). Sin embargo, las anomalías hepáticas que requieren la interrupción del fármaco se han notificado para fluconazol entre un 1 a un 8% de los pacientes en la experiencia postcomercialización y ensayos clínicos<sup>82</sup>. En nuestro estudio, el EA más frecuente relacionado con fluconazol ha sido el aumento de enzimas hepáticas (3/73; 4,1%) y en el caso de seis pacientes (6/71; 8,2%) este EA ha llevado a la suspensión del tratamiento, lo que representa una tasa similar a los publicados en la bibliografía.

En este estudio se ha observado que en un elevado número de tratamientos con fluconazol ha habido un cambio del fármaco en favor de una candina, ya sea por falta de eficacia de fluconazol o debido a un EA relacionado con el tratamiento. Por otro lado, la tasa de EA graves relacionados con fluconazol ha sido del 11,0%, sin embargo la tasa de suspensión ha sido del 15,1%. La decisión de suspender el tratamiento cuando se producen EA relacionados con fluconazol puede venir determinada por los riesgos frente a los beneficios para cada paciente, influyendo además las alternativas terapéuticas disponibles. La disponibilidad de tratamientos,

como las candidiasis, puede llevar a la decisión de cambiar fluconazol frente a la aparición de un determinado EA, que en una situación de falta de alternativas terapéuticas no llevaría a la suspensión de dicho tratamiento.

### 5.2.5 Voriconazol

El perfil de seguridad de voriconazol viene dado por los ensayos clínicos y la experiencia post comercialización<sup>84</sup>. Se han notificado como RAM más frecuentes las alteraciones visuales (19%), las alteraciones de la función hepática (18%), las erupciones cutáneas (7%), la pirexia (6%), los vómitos (5%) y la diarrea (2%). En la revisión sistemática realizada por Wang et al<sup>81</sup> se concluye que es el azol que presenta el mayor riesgo de hepatotoxicidad y se estimó el riesgo combinado de niveles elevados de enzimas hepáticas para el voriconazol en un 19,7%.

En los pacientes incluidos en los ensayos clínicos<sup>123,124,125,126</sup> las alteraciones visuales, incluyendo fotopsia o destellos de luz, se han comunicado en el 19% de los pacientes, fotofobia en el 2% y cambios de color en el 1%. Estos efectos son transitorios y se asocian con concentraciones séricas más altas. Un EA que debe distinguirse de los cambios menores de la visión, como la fotopsia, es el de la toxicidad neurológica que se ha relacionado con las concentraciones séricas de voriconazol > 5.5 mcg / mL<sup>127,128</sup>, y que conlleva confusión, agitación, movimientos mioclónicos y alucinaciones auditivas. Estas RAM se han descrito hasta en un 16% de los pacientes<sup>129</sup>.

En los datos que hemos obtenido para voriconazol las RAM más frecuentes han sido el aumento de enzimas hepáticas (14/67; 20,1%), el aumento de bilirrubina (5/67; 7,5%), las alteraciones visuales (4/67; 6,0%), los temblores (3/67; 4,5%), y la diarrea (2/67; 3,0%). Hemos observado una frecuencia menor a la publicada en las alteraciones visuales y la toxicidad neurológica. En nuestro hospital, no se realizan controles de las concentraciones plasmática de voriconazol, con lo que no se puede confirmar una relación entre estas concentraciones y la aparición de dichos EA. Por otro lado, en nuestro estudio, voriconazol ha sido utilizado en un mayor número de pacientes con AI, que en general presentaban menores tasas de gravedad inicial y de comorbilidades. Estos pacientes presentan esquemas terapéuticos más sencillos y que podrían presentar menores interacciones, lo que podría llevar a presentar menores elevaciones de las concentraciones séricas de voriconazol debido a dichas interacciones<sup>84</sup>.

La tasa de suspensión del tratamiento con voriconazol notificadas en los ensayos y en la experiencia poscomercialización es del 8%<sup>130</sup>. La tasa de suspensión de voriconazol que hemos registrado es del 17,9%, siendo en ocho casos debido a la toxicidad hepatobiliar, lo que representa una tasa del 11,9%. Estas tasas, aunque similares son mayores a las publicadas en la bibliografía. En la revisión de Wang et al<sup>81</sup> de 2010 se observó que la tasa de suspensión de voriconazol debido a EA relacionados con la toxicidad hepática era mayor cuando se utilizaba como tratamiento frente a la profilaxis. En nuestro caso, podría explicar la mayor tasa de suspensión debido a que ningún paciente incluido se encontraba como profilaxis, y los datos encontrados en la bibliografía se encuentran agrupados tanto en pacientes con tratamiento definitivo como en profilaxis<sup>84,130</sup>.

En tres pacientes se disminuyó la dosis debido a EA asociados a la administración de voriconazol, debido a un caso de alteraciones visuales grado 3 y dos casos de un aumento de las enzimas hepáticas grado 2. En estos casos se recomienda realizar un ajuste de dosis cuando hay un aumento de las concentraciones séricas de voriconazol<sup>131,132</sup>, aunque en estos pacientes el ajuste se debe a una sospecha, ya que no se realizaron mediciones de dichas concentraciones.

#### **5.2.6. Anfotericina B liposomal**

Las formulaciones lipídicas de anfotericina tienen considerablemente menos nefrotoxicidad y menos reacciones relacionadas con la infusión que el desoxicolato de anfotericina<sup>133</sup>. La toxicidad renal está mediada por daño tubular directo y vasoconstricción y el riesgo de toxicidad renal es dependiente de la dosis, aumentando con la dosis total acumulada<sup>134</sup>. Sin embargo, para anfotericina B liposomal, la RAM notificada con mayor frecuencia es el aumento de la creatinina sérica, con una frecuencia entre un 18% y un 40%<sup>94</sup>.

Otras RAM notificadas<sup>90</sup> han sido la anemia (27% a 48%), la hipokalemia (15% a 50%), los vómitos (11% a 32%), la diarrea (11% a 30%), el aumento de enzimas hepáticas (13 a 15%) y las relacionadas con la administración del fármaco (17% a 28,8%)<sup>135,60</sup> que se presentan con síntomas como la fiebre, rigidez y escalofríos, disnea, taquicardia, hipotensión y dolor musculoesquelético<sup>90</sup>.

En nuestro estudio, con una causalidad probable o segura, se han registrado 47 EA en 23 pacientes, representando una tasa del 57,1% de EA relacionados. En este caso, los EA más frecuentes son el aumento de creatinina (10/42; 23,8%), la

hipokalemia (9/42; 21,4%), el aumento de bilirrubina total (3/42; 7,1%), la hipotensión (3/42; 7,1%) y el exantema (3/42; 7,1%). Estos datos son similares a los indicados en la bibliografía.

La tasa de EA graves relacionados con anfotericina B liposomal que hemos registrado ha sido del 28,6%. Entre los más frecuentes destacan hipokalemia (6/42; 14,3%), aumento de bilirrubina total (2/42; 4,8%), aumento creatinina (2/42; 4,8%), vómitos (1/42; 2,4%) y dolor abdominal (1/42; 2,4%). Entre los EA graves destacan, además del aumento de creatinina, los relacionados con la toxicidad digestiva.

Por otro lado, hemos observado una baja incidencia de EA graves relacionados con la administración del fármaco. En nuestro hospital es habitual la administración de difenhidrato y paracetamol como premedicación antes de la administración de anfotericina B liposomal, lo cual es una recomendación para disminuir estos EA<sup>90</sup>. Además, según los criterios de inclusión de nuestro estudio no se incluirían pacientes en los que se administrara AF con una duración menor a cinco días, y estos EA suelen aparecer en los primeros días de tratamiento<sup>136</sup> llevando a la suspensión del tratamiento si son graves.

La tasa de suspensión debido a EA de la anfotericina B liposomal ha sido notificada en el estudio de Walsh et al<sup>135</sup> en un 19%, en el estudio de Wingard et al<sup>137</sup> en un 12,3% y en el ensayo comparativo frente a micafungina de Kuse et al<sup>60</sup> en un 9,0%. En nuestro estudio, esta tasa ha sido elevada, ocurriendo en 12 pacientes (28,6%). Con frecuencia esta suspensión se debe a la toxicidad renal e hipokalemia, aunque hubo un caso de exantema tras varios días de tratamiento.

### **5.3 Comparación del perfil de seguridad de los diferentes antifúngicos**

Hemos realizado un análisis para comparar los diferentes perfiles de seguridad de los antifúngicos incluidos en el estudio. Para ello, hemos comparado los EA relacionados con el fármaco, los EA graves, los que estando relacionados con el fármaco a estudio son también graves y la tasa de suspensión de los fármacos debido a los EA aparecidos. De esta forma, podemos observar y comparar los perfiles de seguridad obtenidos de los diferentes antifúngicos.

Se ha observado que la anfotericina B liposomal, en comparación con los demás AF, tiene una mayor relación con la aparición de EA relacionados con el fármaco, y que micafungina es el antifúngico que menos se relaciona con la presencia

de RAM ( $\chi^2=23,871$ ;  $p=0,0002$ ). La anfotericina B liposomal ha registrado una tasa del 83,3% de EA en los pacientes, mientras que la de micafungina ha sido del 57,1%. Al aplicar los criterios de causalidad, ambas tasas disminuyen, aunque la de anfotericina B liposomal sigue siendo significativamente mayor (43,4% frente a 19,7%).

Si bien se mantiene una mayor tasa de EA en relación con la anfotericina B liposomal, en el ensayo clínico llevado a cabo por Kuse et al.<sup>60</sup> las diferencias disminuyen notablemente, siendo la tasa global de efectos relacionados con el tratamiento del 50,9% para anfotericina y del 43,2% para micafungina. En este ensayo los pacientes distribuidos en los brazos de tratamiento estaban bien balanceados en cuanto a gravedad inicial, medido por el índice APACHE II, sin embargo, en nuestro estudio la gravedad inicial de los pacientes es diferente (2,3 de anfotericina frente a 3,1 de micafungina). Por tanto, las reacciones adversas relacionadas con el medicamento fueron mayores en el caso de anfotericina a pesar de que los pacientes, como media, presentaban una gravedad inicial menor, y el peso de estas reacciones en el análisis bivariante favorece a micafungina.

En otras comparaciones realizadas en los ensayos clínicos de micafungina obtuvo un perfil similar en la tasa de EA. En relación a caspofungina<sup>59</sup> (22,0% frente a 23,8%) y a fluconazol (15,1% frente a 16,8%), en profilaxis para pacientes neutropénicos<sup>64</sup>, presentó un perfil favorable aunque similar en la tasa de EA. En el caso de anidulafungina, éste demostró una mejor tasa de EA frente a fluconazol<sup>69</sup> aunque también fue similar (24,4% frente a 26,4%).

Por su parte fluconazol presentó una significativa menor toxicidad en relación con las anfotericinas lipídicas<sup>138</sup>. En el caso de voriconazol, el perfil de seguridad resultó favorable en la tasa de EA frente a la anfotericina B deoxicolato en la AI<sup>139</sup> (13,4% frente a 24,3%) y frente a anfotericina B<sup>140</sup> en la candidemia (46% frente a 57%).

El perfil de anfotericina B liposomal se presenta principalmente frente a la anfotericina B convencional<sup>91,92</sup>, en donde las RAM notificadas fueron considerablemente menos graves y menos frecuentes. En la comparación al resto de AF presentó un perfil desfavorable frente a micafungina<sup>60</sup>, caspofungina<sup>74</sup>, fluconazol<sup>138</sup> y voriconazol<sup>140</sup>.

En el análisis de los datos obtenidos en la tasa de EA graves, se muestra una mayor influencia en la aparición de éstos en el caso de anfotericina B liposomal. En el caso de micafungina, aunque hay una tendencia a una menor gravedad de EA, no es

estadísticamente significativa, aunque sí lo es para fluconazol ( $\chi^2=11,598$ ;  $p=0,04$ ). En el caso del fluconazol se observa una tasa de EA graves en los pacientes tratados de 13,7% y en la anfotericina B liposomal de 35,7%. En general, los EA producidos durante la administración de fluconazol no han sido graves, mientras que en la anfotericina ha habido un elevado porcentaje de pacientes con EA graves. Es por esto que en el análisis haya un mayor peso para los EA no graves aparecidos durante la administración de fluconazol.

Sin embargo, para obtener una idea clara de aquellos EA que están relacionados con el fármaco, se ha realizado el análisis para aquellos EA graves con una causalidad probable o segura de estar relacionados con el antifúngico. En este caso, vuelve a parecer una mayor influencia para la anfotericina B liposomal en la aparición de EA graves relacionados ( $\chi^2=12,274$ ;  $p=0,031$ ), mientras que en los azoles, la micafungina y la anidulafungina se mantiene una tendencia a la aparición de EA no graves, aunque no existen diferencias estadísticamente significativas. En el ensayo de Kuse et al<sup>60</sup> micafungina presentó una menor tasa de EA graves que anfotericina B liposomal (4,2% frente a 7,5%). En el ensayo de Reboli et al<sup>69</sup> anidulafungina demostró un perfil similar en cuanto a EA graves frente a fluconazol (1,6% frente a 1,7%).

En la comparación entre los diferentes antifúngicos y la tasa de suspensión del tratamiento debido a EA, los datos reflejan que la influencia de la anfotericina B liposomal es mayor ( $\chi^2= 18,671$ ;  $p=0,002$ ), y es que la tasa de suspensión ha sido del 28,6%, lo que representa una baja tolerabilidad del tratamiento. Micafungina presenta un mayor peso en la no suspensión debido a EA, con una tasa de suspensión del 3,9%. En el ensayo de Kuse et al<sup>60</sup> en el que se comparaba micafungina frente a anfotericina B liposomal, la tasa de suspensión fue del 4,9% frente al 9,0%, respectivamente, aunque, a diferencia de nuestro estudio, no fue estadísticamente significativa. En el ensayo de Pappas et al.<sup>59</sup> en el que se comparó micafungina frente a caspofungina obtuvo un perfil similar en los EA que llevaron a la suspensión del tratamiento (2,5% frente a 3,6%). En un ensayo frente a fluconazol en profilaxis para pacientes neutropénicos<sup>64</sup> presentó un perfil favorable aunque similar en la tasa de suspensión (4,2% frente a 7,2%).

En el caso de anidulafungina, en el ensayo de Reboli et al<sup>69</sup> frente a fluconazol se observó una tasa de suspensión debido a EA similar. Por su parte, voriconazol presentó similares tasas de suspensión (6% frente a 5%) frente a anfotericina en candidemia<sup>140</sup>. En el metaanálisis realizado por Wang et al.<sup>81</sup> para valorar la

tolerabilidad de los antifúngicos se describió que la mayor tasa de suspensión se debió a las diferentes formulaciones de anfotericina B (13,4%), seguido de voriconazol (9,5%) y anidulafungina (8,4%), y presentando las menores tasas micafungina (3,6%) y fluconazol (2,2%). En otro metaanálisis realizado por Wang et al<sup>141</sup> en 2105 en el que se comparaban candidinas frente a azoles, a pesar de que no se observaron diferencias en la aparición de EA relacionados con el tratamiento, sí se encontró una diferencia significativa entre los grupos de equinocandinas y triazoles (43/1.226 frente a 95/1.255, RR = 0.47, IC95% 0,33 - 0,67) en las tasas de retirada del tratamiento debido a EA.

En nuestros datos, se puede observar que el perfil de seguridad de la anfotericina B liposomal fue desfavorable respecto a los demás antifúngicos incluidos en el estudio en cuanto a tasa de EA, gravedad y tasa de suspensión del tratamiento. Por otro lado, micafungina presenta el mejor perfil y fluconazol demuestra un perfil favorable en EA no graves.

#### **5.4 Factores predictivos de aparición de eventos adversos**

Hemos realizado un análisis de las diferentes características clínicas y epidemiológicas de los pacientes frente a la aparición de los EA aparecidos durante la administración de los AF.

Diversos factores pueden influir sobre la frecuencia de aparición de los efectos indeseables, como pueden ser factores fisiológicos o la presencia de ciertas comorbilidades, como la insuficiencia renal, insuficiencia hepática o insuficiencia cardíaca. Éstos pueden alterar también los efectos de los fármacos sobre el organismo, con lo que en ciertos casos puede aumentar la incidencia de reacciones adversas.

En nuestro estudio, no hemos encontrado en los pacientes con un mayor índice de comorbilidad diferencias en la presencia de EA respecto a los que tienen menos. Sin embargo, encontramos dos factores clínicos que se relacionan con la aparición de EA, como son el índice de gravedad de Pitt, donde hemos observado una relación entre un índice mayor o igual a dos y la presencia de EA durante el tratamiento AF ( $\chi^2= 8,269$ ;  $p=0,003$ ), y la presencia de neutropenia ( $\chi^2= 3,896$ ;  $p=0,032$ ).

Este resultado muestra que, aunque las comorbilidades influyen en la aparición de EA, principalmente debido a interacciones con otros tratamientos<sup>142</sup>, hay una mayor

influencia en la gravedad que presenta el paciente al inicio del tratamiento. El índice de Pitt puntúa la temperatura elevada o baja, la disminución de la tensión arterial, el uso de la ventilación mecánica, la parada respiratoria y el estado mental del paciente, dando un mayor peso a los estados más graves. Por tanto, si el paciente se encuentra con inestabilidad hemodinámica y una mayor respuesta inflamatoria<sup>143</sup>, la alteración del organismo propia de estas situaciones hará que aumente la probabilidad de EA en el paciente, estén o no relacionadas con el medicamento.

En cuanto a la relación del uso de AF y la aparición de EA, hemos encontrado un mayor peso en el uso de anfotericina B liposomal y la aparición de EA ( $\chi^2=21,888$ ;  $p=0,001$ ). Por otro lado, tanto fluconazol como micafungina han presentado una relación con la no presencia de EA, ya que un mayor número de pacientes no han presentado ningún EA durante el tratamiento.

Al centrarnos en EA específicos hemos observado la asociación entre voriconazol y la elevación de enzimas hepáticas, aunque no ha sido estadísticamente significativa ( $\chi^2= 6,617$ ;  $p=0,251$ ), mientras que ha tenido un mayor peso en el número de pacientes que no han tenido elevación de la creatinina ( $\chi^2= 25,140$ ;  $p=0,0001$ ).

En el metaanálisis realizado por Wang et al<sup>81</sup> para valorar la tolerabilidad y hepatotoxicidad de los antifúngicos se describió que el incremento en la concentración de las enzimas hepáticas era más probable en los azoles (fluconazol 9,3%; voriconazol 19,7%) y en las diferentes formulaciones de anfotericina B (14,1%). En las candidiasis, este incremento era más probable con la caspofungina (7,0%), pero con una menor tasa de suspensión del tratamiento debido a hepatotoxicidad (0,2%). Sin embargo, micafungina presentaba una mayor incidencia de retirada del tratamiento por hepatotoxicidad, aunque esta mayor tasa se debía especialmente a tratamientos con dosis elevadas, situación que ha sido observada también en los estudios de Hanadate et al<sup>65</sup> y Yamazaki et al<sup>144</sup>. En nuestro estudio, las dosis de micafungina han sido mayoritariamente las indicadas en la FT, por lo que no podemos concluir si existe influencia de las dosis elevadas en la aparición de EA y en la tasa de suspensión del fármaco.

En el caso de anfotericina B liposomal se ha registrado una asociación entre su uso y el aumento de creatinina ( $\chi^2= 25,140$ ;  $p=0,0001$ ) y la aparición de hipokalemia ( $\chi^2= 18,369$ ;  $p=0,003$ ). Este resultado es significativo ya que muestra una clara relación entre anfotericina y la toxicidad renal que produce.

En el aumento de la bilirrubina total, existe una tendencia a su aparición con el uso de anidulafungina, aunque no es estadísticamente significativa. Este resultado se puede explicar, como se ha comentado, por el tipo de pacientes a los que se ha restringido la anidulafungina durante el estudio, ya que al ser pacientes con insuficiencia hepática o trasplantados hepáticos, es habitual encontrar un aumento de bilirrubina total sin que tenga que haber relación con el fármaco.

Por último, y si consideramos los EA más frecuentes, no se ha encontrado una relación significativa entre los AF y la presencia de diarrea. Aunque los efectos digestivos son propios de los azoles<sup>121</sup>, en este caso, no hay una relación estadísticamente significativa.

Al realizar un análisis multivariado para detectar los factores predictivos asociados a la presencia de EA, hemos observado que el uso de anfotericina B liposomal y un índice de Pitt mayor o igual a 2 explican el 60,5% de los casos de aparición de EA. Además, resultó tener un mayor peso la anfotericina B liposomal con un OR de 4,83 frente al índice de Pitt con un OR de 1,84. Este resultado nos da una idea de que la gravedad inicial del paciente influye en la aparición de EA, pero el uso de anfotericina B liposomal presenta un mayor riesgo de aparición de éstos.

Respecto a las limitaciones que encontramos en el estudio destaca la metodología retrospectiva. Esta metodología hace complicado el encontrar las reacciones adversas ya que depende de las indicaciones contenidas en la historia clínica y en la evolución de las analíticas. La información deficiente o faltante hace que sea difícil evaluar la causalidad en detalle lo que lleva a una dificultad en la diferenciación entre casos probables y posibles<sup>145</sup> debido a que pequeños cambios en la información puede llevar a establecer en uno u otro estado de causalidad. También resulta difícil encontrar una asociación causal definitiva<sup>145</sup>, debido a que para presentar una alta puntuación en el algoritmo es necesario responder afirmativamente a la readministración del fármaco, que plantea cuestiones éticas y prácticas, y la obtención de pruebas objetivas para confirmar el EA. En consecuencia, se perjudica la evaluación de la seguridad de los fármacos en el período estudiado. Con una metodología prospectiva se podría haber estudiado con detalle las sospechas de RAM, sin embargo, el tiempo utilizado para obtener un número adecuado de pacientes hacía inviable esta metodología.

Aunque no existe un algoritmo estándar establecido, el algoritmo de Naranjo<sup>51</sup> es la más frecuentemente publicada<sup>146</sup>, utilizada en la práctica clínica<sup>147</sup> y en los ensayos clínicos<sup>148</sup>. Además presenta una rápida y sencilla aplicación y fiabilidad de sus

resultados entre distintos evaluadores<sup>149</sup>. Sin embargo, la limitación de uso de un algoritmo viene determinado por la diferente ponderación dada a los criterios de evaluación, lo que añade subjetividad a la estructura del algoritmo según los criterios que los autores consideraron más importantes. Por otro lado, cualquier evaluación de causalidad en sí misma también incluye cierta subjetividad<sup>148</sup>. El algoritmo de Naranjo considera en la evaluación solamente los problemas de seguridad de los medicamentos y maneja subjetivamente otros factores que pueden estar asociados con los EA, como como errores de medicación o los EA resultantes de interacciones entre dos fármacos<sup>150</sup>.

## CONCLUSIONES

---

## 6. CONCLUSIONES

1.- Se han estudiado a 306 pacientes, 241 con candidemia y 63 con aspergilosis invasora, con una edad media de  $63,1 \pm 14,2$  años. Las principales enfermedades de base fueron: cáncer (53,9%), hipertensión arterial (48,7%), diabetes mellitus (22,4%) e insuficiencia renal (20,4%).

Como factores predisponentes más frecuentes encontramos globalmente: el uso previo antibióticos (97,7%), la cirugía abdominal previa (84,1%), el uso previo de corticoides (73,0%), la nutrición parenteral (47,0%), el tratamiento inmunosupresor (32,6%) y la neutropenia (25,3%). La mayor gravedad clínica inicial se encontró significativamente en candidemias en comparación con aspergilosis.

Los antifúngicos más utilizados fueron las equinocandinas (40,1%), seguidos de fluconazol (24,0%), voriconazol (22,0%) y anfotericina B liposomal (10,2%). Entre las equinocandinas micafungina ha sido la más utilizada (25,0%).

La curación global se obtuvo en 195 pacientes (64,1%), precisando el cambio de antifúngico en 87 (28,6%).

2.- Los principales efectos adversos encontrados fueron la elevación de las enzimas hepáticas (14,8%), el aumento de la creatinina plasmática (11,4%), la hipokalemia (8,6%) y la hiperbilirrubinemia (8,3%). Las equinocandinas fueron los agentes que presentaron un mejor perfil de seguridad.

3.- Como factores predictivos asociados de forma independiente con el desarrollo de efectos adversos, observamos el tratamiento con anfotericina B liposomal con un OR de 4,63 y un índice de Pitt $\geq$ 3 con un OR 1,84.

## ANEXOS

---

## 7. ANEXOS

### ANEXO I. Índice de Charlson

ESCALA DE COMORBILIDAD DE CHARLSON	Puntuación
Infarto de miocardio	1
Enfermedad coronaria	1
Insuficiencia cardiaca congestiva	1
Enfermedad vascular periférica (incluye aneurisma aorta >6cm)	1
Enfermedad cerebrovascular	1
Hipertensión arterial	1
Alcoholismo	1
Enfermedad tromboembólica	1
Arritmia	1
Demencia	1
EPOC	1
Enfermedad del tejido conectivo	1
Úlcus Péptico	1
Hepatopatía leve (sin hipertensión portal, incluye hepatopatía crónica)	1
Diabetes mellitus sin afectación de órganos diana	1
Hemiplejía	2
Enfermedad renal moderada-severa	2
Diabetes con afectación de órganos diana	2
Tumor sin metástasis	2
Leucemia aguda o crónica	2
Linfoma	2
Enfermedad hepática moderada ó severa	3
Tumor sólido con metástasis	6
SIDA	6

**ANEXO II. Índice de Pitt**

<b>INDICE DE GRAVEDAD DE PITT</b>	<b>Puntuación</b>
<b>Temperatura</b>	
<=35° C	2
35.1°C - 36°C	1
36,1°C - 38.9°C	0
39°C - 39,9°C	1
>= 40°C	2
<b>Tensión arterial</b>	
Caída 30mmHg TAS ó 20 mmHg TAD	2
Drogas vasoactivas	2
TAS < 90 mmHg	2
<b>Ventilación mecánica</b>	2
<b>Parada Cardíaca</b>	4
<b>Estatus mental</b>	
Alerta	0
Desorientado	1
Estuporoso	2
Coma	4

### ANEXO III. Algoritmo de Naranjo

Pregunta	Si	No	No se sabe
¿Existen informes previos concluyentes acerca de esta reacción?	1	0	0
El acontecimiento adverso ¿apareció después de que se administrara el fármaco sospechoso?	2	-1	0
La reacción adversa ¿mejoró al interrumpirse el tratamiento o cuando se administró un antagonista específico?	1	0	0
¿Reapareció la reacción adversa cuando se volvió a administrar el fármaco?	2	-1	0
¿Hay otras causas (distintas de la administración del fármaco) que puedan por sí mismas haber ocasionado la reacción?	-1	2	0
¿Se ha detectado el fármaco en sangre (o en otros humores) en una concentración cuya toxicidad es conocida?	1	0	0
¿Aumentó la gravedad de la reacción al aumentarse la dosis o disminuyó al reducirla?	1	0	0
¿Había sufrido el paciente una reacción similar al mismo fármaco o a fármacos análogos en alguna exposición previa?	1	0	0
¿Se confirmó el acontecimiento adverso mediante pruebas objetivas?	1	0	0

#### PUNTUACIÓN:

Segura: 9 ó más puntos

Probable: 5-8 puntos

Posible: 1-4 puntos

Improbable: 0 o menos puntos

## BIBLIOGRAFÍA

---

## 8. BIBLIOGRAFIA

---

- <sup>1</sup> Almirante B, Rodríguez D, Park BJ, Cuenca-Estrella M, Planes AM, Almela M, et al., Barcelona Candidemia Project Study Group. Epidemiology and predictors of mortality in cases of *Candida* bloodstream infection: results from population-based surveillance, Barcelona, Spain, from 2002 to 2003. *J Clin Microbiol.* 2005;43:1829–35.
- <sup>2</sup> Asmundsdottir LR, Erlendsdóttir H, Haraldsson G, Guo H, Xu J, Gottfredsson M. Molecular epidemiology of candidemia: evidence of clusters of smoldering nosocomial infections. *Clin Infect Dis.* 2008;47:e17–24
- <sup>3</sup> Cisterna R, Ezpeleta G, Telleria O. Nationwide sentinel surveillance of bloodstream *Candida* infections in 40 tertiary care hospitals in Spain. *J Clin Microbiol.* 2010;48(11):4200-6.
- <sup>4</sup> Rodríguez-Hernández MJ, Ruiz-Pérez De Pipaon M, Márquez-Solero M, et al. Candidemias: análisis multicéntrico en 16 hospitales andaluces. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2011; 29(5):328–33
- <sup>5</sup> Pemán J, Cantón E, Quindós G, Eraso E, Alcoba J, Guinea J et al. Epidemiology, species distribution and in vitro antifungal susceptibility of fungaemia in a Spanish multicentre prospective survey. *J Antimicrob Chemother.* 2012;67(5):1181–7.
- <sup>6</sup> Klingspor L, Tortorano AM, Pemán J, Willinger B, Hamal P, Sendid B, et al. Invasive *Candida* infections in surgical patients in intensive care units: a prospective, multicentre survey initiated by the European Confederation of Medical Mycology (ECMM) (2006–2008). *Clin Microbiol Infect.* 2015;21:87.e1-87.e10.
- <sup>7</sup> Bennett JE. Echinocandins for candidemia in adults without neutropenia. *N Engl J Med.* 2006 ;355(11):1154-9.
- <sup>8</sup> Hachem R, Hanna H, Kontoyiannis D, Jiang Y, Raad I. The changing epidemiology of invasive candidiasis: *Candida glabrata* and *Candida krusei* as the leading causes of candidemia in hematologic malignancy. *Cancer.* 2008;112:2493–9.
- <sup>9</sup> Gómez J, García-Vázquez E, Espinosa C, Ruiz J, Canteras M, Hernández-Torres A et al. Nosocomial candidemia at a general hospital: prognostic factors and impact of early empiric treatment on outcome (2002-2005). *Med Clin (Barc).* 2010;134(1):1-5.

---

<sup>10</sup> Gómez J, García-Vázquez E, Espinosa C, Ruiz J, Canteras M, Hernández-Torres A, et al. Nosocomial candidemia at a general hospital: The change of epidemiological and clinical characteristics. A comparative study of 2 cohorts (1993–1998 versus 2002–2005). *Rev Iberoam Micol.* 2009;26:184–8.

<sup>11</sup> Pfaller MA, Diekema DJ. Epidemiology of Invasive Candidiasis: a persistent Public Health Problem. *Clin Microbiol Rev.* 2007;20:133–63.

<sup>12</sup> Puig-Asensio M, Padilla B, Garnacho-Montero J, Zaragoza O, Aguado JM, Zaragoza R, et al. Epidemiology and predictive factors for early and late mortality in *Candida* bloodstream infections: a population-based surveillance in Spain. *Clin Microbiol Infect.* 2014;20:O245–54.

<sup>13</sup> Fridkin SK. Candidemia is costly-plain and simple. *Clin Infect Dis.* 2005;41:1240–1.

<sup>14</sup> Ostrosky-Zeichner L, Pappas PG. Invasive candidiasis in the intensive care unit. *Crit Care Med.* 2006; 34(3):857-63.

<sup>15</sup> Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, Clancy CJ, Marr KA, Ostrosky-Zeichner L et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2016;62(4):e1-50.

<sup>16</sup> Gafter-Gvili A, Vidal L, Goldberg E, Leibovici L, Paul M. Treatment of invasive candidal infections: systematic review and meta-analysis. *Mayo Clin Proc.* 2008;83(9):1011.

<sup>17</sup> Perkhofer S, Lass-Flörl C, Hell M, Russ G, Krause R, Hönigl M, et al. The Nationwide Austrian Aspergillus Registry: a prospective data collection on epidemiology, therapy and outcome of invasive mould infections in immunocompromised and/or immunosuppressed patients. *Int J Antimicrob Agents.* 2010;36(6):531-6.

<sup>18</sup> Pagano L, Caira M, Candoni A, Offidani M, Fianchi L, Martino B, et al. The epidemiology of fungal infections in patients with hematologic malignancies: the SEIFEM-2004 study. *Haematologica.* 2006;91(8):1068–75.

- 
- <sup>19</sup> Cornillet A, Camus C, Nimubona S, Gandemer V, Tattevin P, Belleguic C, et al. Comparison of epidemiological, clinical, and biological features of invasive aspergillosis in neutropenic and nonneutropenic patients: a 6-year survey. *Clin Infect Dis*. 2006;43:577–84.
- <sup>20</sup> Marr KA, Patterson T, Denning D. Aspergillosis. Pathogenesis, clinical manifestations, and therapy. *Infect Dis Clin North Am*. 2002;16:875–94.
- <sup>21</sup> Mortensen KL, Mellado E, Lass-Flörl C. Environmental study of azole-resistant *Aspergillus fumigatus* and other aspergilli in Austria, Denmark, and Spain. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010;54:4545–9.
- <sup>22</sup> Alangaden GJ. Nosocomial fungal infections: epidemiology, infection control, and prevention. *Infect Dis Clin North Am*. 2011;25:201–25.
- <sup>23</sup> García-Vidal C, Upton A, Kirby KA, Marr KA. Epidemiology of invasive mold infections in allogeneic stem-cell transplant recipients: biological risk factors for infection according to time after transplantation. *Clin Infect Dis*. 2008;47(8):1041-50.
- <sup>24</sup> Guinea J, Torres-Narbona M, Gijón P, Muñoz P, Pozo T, Peláez T et al. Pulmonary aspergillosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease: incidence, risk factors, and outcome. *Clin Microbiol Infect* 2010; 16: 870–7.
- <sup>25</sup> Bates DW, Boyle DL, Vander Vliet MB, Schneider J, Leape L. Relationship between medication errors and adverse drug events. *J. Gen. Intern. Med*. 1995;10(4):199-205.
- <sup>26</sup> Leape LL, Kabacoff AI, Gandhi TK, Carver P, Nolan TW, Berwick DM. Reducing adverse drug events: lessons from a breakthrough series collaborative. *Jt Comm J Qual Improv*. 2000;26(6):321-31.
- <sup>27</sup> World Health Organization. *WHO Chronicle*, 1973, 27:476-480.
- <sup>28</sup> Food And Drug Administration. FDA Code of Federal Regulations, 21 CFR 314.80 (a), Federal register Vol.68, N° 50, 12472, March 14, 2003.

---

<sup>29</sup> International Committee on Harmonisation. Note for Guidance on Good Clinical Practice (CPMP/ICH/135/95). Ginebra, ICH, 1996.

<sup>30</sup> Rawlins MD, Thompson JW. Mechanisms of adverse drug reactions. En: Davies DM, ed. Textbook of adverse drug reactions, 4. ed. Oxford: Oxford University Press, 1991: 18- 45.

<sup>31</sup> Gell PGH, Coombs RRA, eds. Clinical Aspects of Immunology. 1st ed. Oxford, England: Blackwell; 1963.

<sup>32</sup> Laporte JR, Tognoni G. Principios de epidemiología del medicamento. Barcelona: Editorial Masson-Salvat, 2007; p. 95-106.

<sup>33</sup> European Medicines Agency. European public assessment reports. [base de datos en Internet]. [Citado 01 Dic 2016]. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/epar\\_search.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/epar_search.jsp&mid=WC0b01ac058001d124)

<sup>34</sup> Food and Drug Administration. FDA Approved Drug Products. [base de datos en Internet]. [Citado 01 Dic 2016]. Disponible en: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm>

<sup>35</sup> Guyatt G, Rennie D, Haywart RSA. Users' Guides to the Medical Literature: A Manual for Evidence-Based Clinical Practice. J Med Libr Assoc. 2002 Oct; 90(4): 483.

<sup>36</sup> Rodríguez JL, Casado A. Doble ciego. El control de los sesgos en la realización de ensayos clínicos, contradicciones, insuficiencias e implicaciones. Med Clin (Barc) 2002;118:192-5.

<sup>37</sup> Little RJ, D'Agostino R, Cohen ML, Dickersin K, Emerson SS, Farrar JT et al. The prevention and treatment of missing data in clinical trials. N Eng J Med 2012; 367(14): 1355-60.

<sup>38</sup> Armijo J, González Ruiz M. Estudios de seguridad de los medicamentos: métodos para detectar las reacciones adversas y valoración de la relación causa-efecto. En: García AG, Gandía L, eds. El ensayo clínico en España. Madrid: Farmaindustria, 2001: 163-91.

---

<sup>39</sup> Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano. Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano. [Citado 01 Dic 2016]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/vigilancia/medicamentosUsoHumano/home.htm>

<sup>40</sup> Aranaz JM, Limón R, Aibar C, Miralles JJ, Vitaller J, Terol E, et al. Luces y sombras en la seguridad del paciente: estudio y desarrollo de estrategias. Gac Sanit. 2008;22 Supl 1:198-4.

<sup>41</sup> Hazell L, Shakir SA. Under-reporting of adverse drug reactions: a systematic review. Drug Saf 2006; 29: 385-6.

<sup>42</sup> Carleton BC, Smith MA, Gelin MN, Heathcote SC. Paediatric adverse drug reaction reporting: understanding and future directions. Can J Clin Pharmacol. 2007;14:45-57.

<sup>43</sup> Murff HJ, Patel VL, Hripcsak G, Bates DW. Detecting adverse events for patient safety research: a review of current methodologies. J Biomed Inform. 2003;36(1-2):131-43.

<sup>44</sup> Samore MH, Evans RS, Lassen A, Gould P, Lloyd J, Gardner RM et al. Surveillance of medical device-related hazards and adverse events in hospitalized patients. JAMA. 2004 Jan 21;291(3):325-34.

<sup>45</sup> World Health Organization (2002). The importance of pharmacovigilance: Safety monitoring of medicinal products. Geneva: World Health Organization. Disponible en: <http://apps.who.int/medicinedocs/pdf/s4893e/s4893e.pdf>.

<sup>46</sup> Marín R, Puigventós F, Fraga MD, Ortega A, López-Briz E, Arocas V, Santos-Ramos B. Grupo de Evaluación de Novedades y Estandarización e Investigación en Selección de Medicamentos (GENESIS) de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH). Método de Ayuda para la toma de Decisiones y la Realización de Evaluaciones de Medicamentos (MADRE). Versión 4.0. Dic 2012. Disponible en: <http://gruposedetrabajo.sefh.es/genesis/genesis/basesmetodologicas/programamadre/index.html>

---

<sup>47</sup> Meyboom RH, Hekster YA, Egberts ACG, Gribnau FWJ, Edwards RI. Causal or casual? The role of causality assessment in pharmacovigilance. *Drug Safety* 1997; 17 (6): 374-389.

<sup>48</sup> Coloma PM, Avillach P, Salvo F, Schuemie MJ, Ferrajolo C, Pariente A, et al. A reference standard for evaluation of methods for drug safety signal detection using electronic healthcare record databases. *Drug Safety* 2013; 36:13-23.

<sup>49</sup> Agbabiaka TB, Savovic J, Ernst E. Methods for causality assessment of adverse drug reactions: a systematic review. *Drug Safety* 2008; 31: 21-37

<sup>50</sup> Macedo AF, Marques FB, Ribeiro CT, Teixeira F. Causality assessment of adverse drug reactions: comparison of the results obtained from published decisional algorithms and from the evaluations of an expert panel. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 2005; 14: 885-890.

<sup>51</sup> Naranjo C, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharm Ther* 1981; 30: 239-45.

<sup>52</sup> Karch FE, Lasagna L. Toward the operational identification of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther* 1977; 21: 247-54.

<sup>53</sup> Kurtz MB, Rex JH. Glucan synthase inhibitors as antifungal agents. *Adv Protein Chem* 2001; 56:423–75.

<sup>54</sup> Aguilar-Zapata D, Petraitiene R, Petraitis V. Echinocandins: The Expanding Antifungal Armamentarium. *Clin Infect Dis*. 2015 Dec 1;61 Suppl 6:S604-11.

<sup>55</sup> Stan CD, Tuchilus C, Stan CI. Echinocandins, new antifungal agents. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi*. 2014 Apr-Jun;118(2):528-36.

<sup>56</sup> Ficha técnica de Mycamine®. Base de datos de medicamentos de la Agencia Europea del Medicamento [base de datos en Internet]. [Citado 01 Dic 2016]. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000734/WC500031075.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000734/WC500031075.pdf)

---

<sup>57</sup> De Wet N, et al. A randomized, double blind, comparative trial of micafungin (FK463) vs. fluconazole for the treatment of oesophageal candidiasis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005; 21: 899-7.

<sup>58</sup> De Wet N, et al. A randomized, double-blind, parallel-group, dose response study of micafungin compared with Fluconazole for the treatment of esophageal candidiasis in HIV positive patients. *Clin Infect Dis.* 2004; 39:842-9.

<sup>59</sup> Pappas PG et al. Micafungin versus caspofungin for treatment of candidemia and other forms of invasive candidiasis. *Clin Infect Dis.* 2007; 45 : 883-93.

<sup>60</sup> Kuse ER et al. Micafungin versus liposomal amphotericin B for candidaemia and invasive candidosis: a phase III randomised doubleblind trial. *Lancet.* 2007;369(9572):1519-27.

<sup>61</sup> Queiroz-Telles F et al. Micafungin versus liposomal amphotericin B for pediatric patients with invasive candidiasis: substudy of a randomized double-blind trial. *Pediatr Infect Dis J.* 2008;27(9):820-6

<sup>62</sup> Kontoyiannis DP et al. Micafungin alone or in combination with other systemic antifungal therapies in hematopoietic stem cell transplant recipients with invasive aspergillosis. *Transpl Infect Dis.* 2009 ;11(1):89-93.

<sup>63</sup> Denning DW, Marr KA, Lau WM, Facklam DP, Ratanatharathorn V, Becker C et al. Micafungin (FK463), alone or in combination with other systemic antifungal agents, for the treatment of acute invasive aspergillosis. *J Infect.* 2006;53(5):337-49.

<sup>64</sup> Van Burik JA, et al. Micafungin versus Fluconazole for prophylaxis against invasive fungal infections during neutropenia in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *Clin Infect Dis.* 2004; 39:1407-16.

<sup>65</sup> Hanadate T et al. Evaluation of the safety and efficacy of micafungin in Japanese patients with deep mycosis: a post-marketing survey report. *J Infect Chemother.* 2011;17:622–32.

---

<sup>66</sup> Viscoli C, Bassetti M, Castagnola E, Cesaro S, Menichetti F, Ratto S et al. Micafungin for the treatment of proven and suspected invasive candidiasis in children and adults: findings from a multicenter prospective observational study. BMC Infect Dis. 2014;14:725.

<sup>67</sup> European Medicines Agency. [Internet]. ECALTA: Procedural steps taken and scientific information after the authorisation. [Citado 21 Ene 2017]. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Procedural\\_steps\\_taken\\_and\\_scientific\\_information\\_after\\_authorisation/human/000788/WC500020678.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Procedural_steps_taken_and_scientific_information_after_authorisation/human/000788/WC500020678.pdf)

<sup>68</sup> Ficha técnica de Ecalta®. Base de datos de medicamentos de la Agencia Europea del Medicamento [base de datos en Internet]. [Citado 01 Dic 2016]. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000788/WC500020673.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000788/WC500020673.pdf)

<sup>69</sup> Reboli AC, Rotstein C, Pappas PG et al. Anidulafungin versus fluconazole for invasive candidiasis. N Engl J Med 2007; 356: 2472–82.

<sup>70</sup> European Medicines Agency. Assessment report for Ecalta, 2014. [Internet]. Procedure No. EMEA/H/C/000788/II/0026. [Citado Ene 2017]. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Assessment\\_Report\\_-\\_Variation/human/000788/WC500176181.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000788/WC500176181.pdf)

<sup>71</sup> Ficha técnica de Cancidas®. Base de datos de medicamentos de la Agencia Europea del Medicamento [base de datos en Internet]. [Citado 01 Dic 2016]. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000379/WC500021033.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000379/WC500021033.pdf)

<sup>72</sup> Maertens J, Raad I, Petrikos G, Boogaerts M, Selleslag D, Petersen FB et al. Efficacy and safety of caspofungin for treatment of invasive aspergillosis in patients refractory to or intolerant of conventional antifungal therapy. Clin Infect Dis. 2004;39(11):1563-71.

---

<sup>73</sup> Mora-Duarte J, Betts R, Rotstein C, Colombo AL, Thompson-Moya L, Smietana J et al. Comparison of caspofungin and amphotericin B for invasive candidiasis. *N Engl J Med.* 2002;347(25):2020-9.

<sup>74</sup> Walsh TJ, Teppler H, Donowitz GR, Maertens JA, Baden LR, Dmoszynska A et al. Caspofungin versus liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with persistent fever and neutropenia. *N Engl J Med.* 2004;351(14):1391-02.

<sup>75</sup> Ngai AL, Bourque MR, Lupinacci RJ, Strohmaier KM, Kartsonis NA. Overview of safety experience with caspofungin in clinical trials conducted over the first 15 years: a brief report. *Int J Antimicrob Agents.* 2011;38(6):540-4.

<sup>76</sup> European Medicines Agency. Assessment report for Cancidas, 2005. [Internet]. Procedure No. EMEA/H/C/379/II/02. [citado 15 Dic 2016]. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Scientific\\_Discussion\\_-\\_Variation/human/000379/WC500021030.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion_-_Variation/human/000379/WC500021030.pdf)

<sup>77</sup> Javier Pemán, Miguel Salavert, Emilia Cantón, Isidro Jarque, Eva Romá, Rafael Zaragoza et al. Voriconazole in the management of nosocomial invasive fungal infections. *Ther Clin Risk Manag.* 2006 Jun; 2(2): 129–158.

<sup>78</sup> Pfaller MA, Castanheira M, Messer SA, Moet GJ, Jones RN. Echinocandin and triazole antifungal susceptibility profiles for *Candida* spp., *Cryptococcus neoformans*, and *Aspergillus fumigatus*: application of new CLSI clinical breakpoints and epidemiologic cutoff values to characterize resistance in the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (2009). *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2011; 69:45–50.

<sup>79</sup> Ficha técnica de Diflucan®. Base de datos de medicamentos de la Agencia Europea del Medicamento [base de datos en Internet]. [Citado 01 Dic 2016]. Disponible en: [https://www.aemps.gob.es/cima/dohtml/ft/58817/FichaTecnica\\_58817.html#4-1-indicaciones-terap-uticas](https://www.aemps.gob.es/cima/dohtml/ft/58817/FichaTecnica_58817.html#4-1-indicaciones-terap-uticas)

<sup>80</sup> Rex JH, Bennett JE, Sugar AM, Pappas PG, van der Horst CM, Edwards JE et al. A randomized trial comparing fluconazole with amphotericin B for the treatment of candidemia in patients without neutropenia. Candidemia Study Group and the National Institute. *N Engl J Med.* 1994;331(20):1325-30.

---

<sup>81</sup> Wang JL, Chang CH, Young-Xu Y, Chan KA. Systematic review and meta-analysis of the tolerability and hepatotoxicity of antifungals in empirical and definitive therapy for invasive fungal infection. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010;54(6):2409-19.

<sup>82</sup> Fluconazole Adverse Events [Internet]. UpToDate 2017. [Citado 21 May 2017].

Disponible en:

<https://www.uptodate.com/contents/fluconazole-drug-information?source=preview&search=adverse%20events%20fluconazole&anchor=F171644#F171644>

<sup>83</sup> Patterson TF, Thompson GR 3rd, Denning DW, Fishman JA, Hadley S, Herbrecht R 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.

<sup>84</sup> Ficha técnica Vfend®. Base de datos de medicamentos de la Agencia Europea del Medicamento [base de datos en Internet]. [Citado 01 Dic 2016]. Disponible en:

[http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000387/WC500049756.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000387/WC500049756.pdf)

<sup>85</sup> Philips JA, Marty FM, Stone RM, Koplán BA, Katz JT, Baden LR. Torsades de pointes associated with voriconazole use. *Transpl Infect Dis.* 2007;9(1):33-6.

<sup>86</sup> Zonios DI, Gea-Banacloche J, Childs R, Bennett JE. Hallucinations during voriconazole therapy. *Clin Infect Dis.* 2008;47(1):e7–e10.

<sup>87</sup> Gerber B, Guggenberger R, Fasler D, Nair G, Manz MG, Stussi G et al. Reversible skeletal disease and high fluoride serum levels in hematologic patients receiving voriconazole. *Blood.* 2012;120(12):2390-4.

<sup>88</sup> Leenders AC, Daenen S, Jansen RL, Hop WC, Lowenberg B, Wijermans PW et al. Liposomal amphotericin B compared with amphotericin B deoxycholate in the treatment of documented and suspected neutropenia-associated invasive fungal infections. *Br J Haematol.* 1998;103: 205–12.

---

<sup>89</sup> Ellis M, Spence D, de Pauw B, Meunier F, Sylvester RJ, Doyen C et al. An EORTC international multicenter randomized trial (EORTC number 19923) comparing two dosages of liposomal amphotericin B for treatment of invasive aspergillosis. *Clin Infect Dis*. 1998; 27: 1406–12.

<sup>90</sup> Ficha técnica Ambisome®. Base de datos de medicamentos de la Agencia Europea del Medicamento [base de datos en Internet]. [Citado 01 Dic 2016]. Disponible en: [https://www.aemps.gob.es/cima/dohtml/ft/61117/FichaTecnica\\_61117.html](https://www.aemps.gob.es/cima/dohtml/ft/61117/FichaTecnica_61117.html)

<sup>91</sup> Walsh TJ, Finberg RW, Arndt C, Hiemenz J, Schwartz C, Bodensteiner D et al. Liposomal amphotericin B for empirical therapy in patients with persistent fever and neutropenia. National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group. *N Engl J Med*. 1999;340(10):764.

<sup>92</sup> Johnson PC, Wheat LJ, Cloud GA, Goldman M, Lancaster D, Bamberger DM et al. Safety and efficacy of liposomal amphotericin B compared with conventional amphotericin B for induction therapy of histoplasmosis in patients with AIDS. *Ann Intern Med*. 2002;137(2):105.

<sup>93</sup> Mistro S, Maciel Ide M, de Menezes RG, Maia ZP, Schooley RT, BadaróR. Does lipid emulsion reduce amphotericin B nephrotoxicity? A systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2012;54(12):1774-7.

<sup>94</sup> Liposomal amphotericin B: Adverse Events. [Internet]. UpToDate 207. [Citado 21 May 2017]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/liposomal-amphotericin-b-drug-information?source=preview&search=anfotericina%20b%20liposomal&anchor=F134859#F134859>

<sup>95</sup> Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*. 1987; 40(5): 373-83.

<sup>96</sup> Winston DJ, Murphy W, Young LS, Hewitt WL. Piperacillin therapy for serious bacterial infections. *Am J Med*. 1980;69(2):255-61.

---

<sup>97</sup> Paterson DL, Wen-Chien K, Von Gottberg A, Mohapatra S, Casellas JM, Goossens H, et al. International prospective study of *Klebsiella pneumoniae* bacteremia: Implications of extended-spectrum-beta-lactamase production in nosocomial infections. *Ann Intern Med.* 2004;140:26-32.

<sup>98</sup> De Pauw B, Walsh TJ, Donnelly JP, Stevens DA, Edwards JE, Calandra T. 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) Consensus Group. *Clin Infect Dis.* 2008; 46(12): 1813-21.

<sup>99</sup> Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.03. U.S. Department of Health and Human Services and National Cancer Institute. Published: June 14, 2010 [Consultado Jun 2016]. Disponible en: [https://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE\\_4.03\\_2010-06-14\\_QuickReference\\_8.5x11.pdf](https://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_8.5x11.pdf)

<sup>100</sup> Pemán J, Salavert M. Epidemiología y prevención de las infecciones nosocomiales causadas por especies de hongos filamentosos y levaduras. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2013; 31: 328-41

<sup>101</sup> Tortorano AM, Peman J, Bernhardt H, Klingspor L, Kibbler CC, Faure O, et al. Epidemiology of candidaemia in Europe: results of 28-month European Confederation of Medical Mycology (ECMM) hospital-based surveillance study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2004;23(4):317-22.

<sup>102</sup> Puig-Asensio M, Padilla B, Garnacho-Montero J, Zaragoza O, Aguado JM, Zaragoza R, et al. Epidemiology and predictive factors for early and late mortality in *Candida* bloodstream infections: a population-based surveillance in Spain. *Clin Microbiol Infect.* 2014;20(4):245-54.

<sup>103</sup> Hernández Contreras ME, Hernández Torres A, Gómez Gómez J, Ruiz Gómez J, Canteras Jordana M, García Vázquez E. Influencia en la evolución de los pacientes

---

con bacteriemia/candidemia de la participación activa del especialista clínico en Patología Infecciosa. Estudio de una cohorte prospectiva. *Infectio*. 2016.

<sup>104</sup> Rex JH, Bennett JE, Sugar AM, Pappas PG, van der Horst CM, Edwards JE et al. A randomized trial comparing fluconazole with amphotericin B for the treatment of candidemia in patients without neutropenia. Candidemia Study Group and the National Institute. *N Engl J Med*. 1994 Nov 17;331(20):1325-30.

<sup>105</sup> H. Rex, P.G. Pappas, A.W. Karchmer, J. Sobel, J.E. Edwards, S. Hadley et al. A randomized and blinded multicenter trial of high-dose fluconazole plus placebo versus fluconazole plus amphotericin B as therapy for candidemia and its consequences in nonneutropenic subjects. *Clin Infect Dis*. 2003. 36:1221-28

<sup>106</sup> J.M. Aguado, I. Ruiz-Camps, P. Muñoz, J. Mensa, B. Almirante, L. Vazquez et al. Recomendaciones sobre el tratamiento de la candidiasis invasiva y otras infecciones por levaduras de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC). Actualización 2011. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2011. 29: 345-361.

<sup>107</sup> Cornely OA, Bassetti M, Calandra T, Garbino J, Kullberg BJ, Lortholary O et al. ESCMID guideline for the diagnosis and management of *Candida* diseases 2012: non-neutropenic adult patients. *Clin Microbiol Infect*. 2012 Dec;18 Suppl 7:19-37.

<sup>108</sup> Olaechea-Astigarraga PM, Alvarez-Lerma F, Palomar-Martínez M, Insausti-Ordeñana J, López-Pueyo MJ, Seijas-Betolaza I et al. Trends in systemic antifungal use in critically ill patients. Multicenter observational study, 2006-2010. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2012 Oct;30(8):435-40.

<sup>109</sup> Fortún J, Carratalá J, Gavaldá J, Lizasoain M, Salavert M, de la Cámara R, et al. Grupo de Estudio de Micología Médica de la SEIMC (GEMICOMED). Guidelines for the treatment of invasive fungal disease by *Aspergillus* spp. and other fungi issued by the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology (SEIMC) Update. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2011;29:435–54.

---

<sup>110</sup> Bulpa P, Dive A, Sibille Y. Invasive pulmonary aspergillosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*. 2007 Oct;30(4):782-800.

<sup>111</sup> Hall RG, Swancutt MA, Gumbo T. Fractal geometry and the pharmacometrics of micafungin in overweight, obese, and extremely obese people. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011 Nov;55(11):5107-12.

<sup>112</sup> Pirmohamed M, James S, Meakin S, Green C, Scott AK, Walley TJ, Farrar K, Park BK, Breckenridge AM. Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18 820 patients. *BMJ*. 2004;329:15-9.

<sup>113</sup> Pedrós C, Quintana B, Rebolledo M, Porta N, Vallano A, Arnau JM. Prevalence, risk factors and main features of adverse drug reactions leading to hospital admission. *Eur J Clin Pharmacol* 2014; 70: 361-367.

<sup>114</sup> Bates DW. Drugs and adverse drug reactions. How worried should we be? *JAMA* 1998; 279(15): 1216-1217

<sup>115</sup> Leendertse AJ, Visser D, Egberts AC, Van den Bemt PM. The relationship between study characteristics and the prevalence of medication-related hospitalizations: a literature review and novel analysis. *Drug Saf* 2010;33(3):233-44.

<sup>116</sup> Cornely OA, Marty FM, Stucker F, Pappas PG, Ullmann AJ. Efficacy and safety of micafungin for treatment of serious *Candida* infections in patients with or without malignant disease. *Mycoses*. 2011 Nov;54(6):e838-47.

<sup>117</sup> Kohno S, Izumikawa K, Yoshida M, Takesue Y, Oka S, Kamei K, et al. A double-blind comparative study of the safety and efficacy of caspofungin versus micafungin in the treatment of candidiasis and aspergillosis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2013; 32(3): 387–97.

<sup>118</sup> Cornely OA, Pappas PG, Young JA, Maddison P, Ullmann AJ. Accumulated safety data of micafungin in therapy and prophylaxis in fungal diseases. *Expert Opin Drug Saf*. 2011 Mar;10(2):171-83.

---

<sup>119</sup> Aguado JM, Varo E, Usetti P, Pozo JC, Moreno A, Catalán M et al. Safety of anidulafungin in solid organ transplant recipients. *Liver Transpl.* 2012 Jun;18(6):680-5.

<sup>120</sup> Anaissie EJ, Darouiche RO, Abi-Said D, Uzun O, Mera J, Gentry LO et al. Management of invasive candidal infections: results of a prospective, randomized, multicenter study of fluconazole versus amphotericin B and review of the literature. *Clin Infect Dis.* 1996 Nov;23(5):964-72.

<sup>121</sup> Neofytos D, Avdic E, Magiorakos AP. Clinical safety and tolerability issues in use of triazole derivatives in management of fungal infections. *Drug Healthc Patient Saf.* 2010; 2:27–38.

<sup>122</sup> Villanueva A, Gotuzzo E, Arathoon EG, Noriega LM, Kartsonis NA, Lupinacci RJ et al. A randomized double-blind study of caspofungin versus fluconazole for the treatment of esophageal candidiasis. *Am J Med* 2002. 113(4):294–99.

<sup>123</sup> Ally R, Schürmann D, Kreisel W, Carosi G, Aguirrebengoa K, Dupont B et al. A randomized, double-blind, double-dummy, multicenter trial of voriconazole and fluconazole in the treatment of esophageal candidiasis in immunocompromised patients. *Clin Infect Dis.* 2001;33(9):1447-54.

<sup>124</sup> Kullberg BJ1, Sobel JD, Ruhnke M, Pappas PG, Viscoli C, Rex JH et al. Voriconazole versus a regimen of amphotericin B followed by fluconazole for candidaemia in non-neutropenic patients: a randomised non-inferiority trial. *Lancet.* 2005;366:1435–42.

<sup>125</sup> Herbrecht R, Denning DW, Patterson TF, Bennett JE, Greene RE, Oestmann JW et al. Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. *N Engl J Med.* 2002; 347(6):408-15.

<sup>126</sup> Perfect JR, Marr KA, Walsh TJ, Greenberg RN, DuPont B, de la Torre-Cisneros J et al. Voriconazole treatment for less-common, emerging, or refractory fungal infections.

---

<sup>127</sup> Pascual A, Calandra T, Bolay S, Buclin T, Bille J, Marchetti O et al. Voriconazole therapeutic drug monitoring in patients with invasive mycoses improves efficacy and safety outcomes. *Clin Infect Dis*. 2008;46(2):201.

<sup>128</sup> Dolton MJ, Ray JE, Chen SC, Ng K, Pont LG, McLachlan AJ et al. Multicenter study of voriconazole pharmacokinetics and therapeutic drug monitoring. *Antimicrob Agents Chemother* 2012;56(9): 4793–99.

<sup>129</sup> Zonios DI, Gea-Banacloche J, Childs R, Bennett JE. Hallucinations during voriconazole therapy. *Clin Infect Dis* 2008;47(1):e7–e10.

<sup>130</sup> Pharmacology of azoles. Hepatotoxicity. [Internet]. UpToDate 2017. [Citado 21 May 2017]. Disponible en:

[https://www.uptodate.com/contents/pharmacology-of-azoles?source=search\\_result&search=adverse%20events%20voriconazole&selectedTitle=3~150#H12](https://www.uptodate.com/contents/pharmacology-of-azoles?source=search_result&search=adverse%20events%20voriconazole&selectedTitle=3~150#H12)

<sup>131</sup> Jin H, Wang T, Falcione BA, Olsen KM, Chen K, Tang H et al. Trough concentration of voriconazole and its relationship with efficacy and safety: a systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother*. 2016 Jul;71(7):1772-85.

<sup>132</sup> Falcone M, Massetti AP, Russo A, Vullo V, Venditti M. Invasive aspergillosis in patients with liver disease. *Med Mycol*. 2011 May;49(4):406-13.

<sup>133</sup> Safdar A, Ma J, Saliba F, et al. Drug-induced nephrotoxicity caused by amphotericin B lipid complex and liposomal amphotericin B: a review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2010; 89:236–44.

<sup>134</sup> Bates DW, Su L, Yu DT, Chertow GM, Seger DL, Gomes DR et al. Mortality and costs of acute renal failure associated with amphotericin B therapy. *Clin Infect Dis* 2001;32(5):686–93.

---

<sup>135</sup> Walsh TJ, Finberg RW, Arndt C, Hiemenz J, Schwartz C, Bodensteiner D et al. Liposomal amphotericin B for empirical therapy in patients with persistent fever and neutropenia. National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group. *N Engl J Med*. 1999;340(10):764.

<sup>136</sup> Roden MM, Nelson LD, Knudsen TA, Jarosinski PF, Starling JM, Shiflett SE, et al. Triad of acute infusion-related reactions associated with liposomal amphotericin B: analysis of clinical and epidemiological characteristic. *Clin Infect Dis*. 2003;36:1213-20.

<sup>137</sup> Wingard JR, White MH, Anaissie E, Raffalli J, Goodman J, Arrieta A et al. A randomized, double-blind comparative trial evaluating the safety of liposomal amphotericin B versus amphotericin B lipid complex in the empirical treatment of febrile neutropenia. *Clin Infect Dis*. 2000;31(5):1155.

<sup>138</sup> Rex JH, Bennett JE, Sugar AM, Pappas PG, van der Horst CM, Edwards JE et al. A randomized trial comparing fluconazole with amphotericin B for the treatment of candidemia in patients without neutropenia. Candidemia Study Group and the National Institute. *N Engl J Med*. 1994; 331(20):1325-30.

<sup>139</sup> Herbrecht R, Denning DW, Patterson TF, Bennett JE, Greene RE, Oestmann JW et al. Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. *N Engl J Med*. 2002; 347(6):408-15.

<sup>140</sup> Kullberg BJ, Sobel JD, Ruhnke M, Pappas PG, Viscoli C, Rex JH et al. Voriconazole versus a regimen of amphotericin B followed by fluconazole for candidaemia in non-neutropenic patients: a randomised non-inferiority trial. *Lancet*. 2005; 366(9495):1435-42.

<sup>141</sup> Wang JF, Xue Y, Zhu XB, Fan H. Efficacy and safety of echinocandins versus triazoles for the prophylaxis and treatment of fungal infections: a meta-analysis of RCTs. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2015 Apr;34(4):651-9.

---

<sup>142</sup> Otero López M.J., Alonso Hernández P, Maderuelo Fernández J.A., Ceruelo Bermejo J., Domínguez-Gil Hurlé A., Sánchez Rodríguez A. Prevalencia y factores asociados a los acontecimientos adversos prevenibles por medicamentos que causan el ingreso hospitalario. *Farm Hosp.* 2006; 30(3): 161-70.

<sup>143</sup> Sanz Carabaña P., Ramos Martínez A., Asensio Vegas A., García Navarro MJ., Linares Rufo M. Mortalidad y factores pronósticos en pacientes hospitalizados por bacteriemia adquirida en la comunidad. *An. Med. Interna.* 2006. 23(2): 66-72.

<sup>144</sup> Yamazaki S, Nakamura F, Yoshimi A, Ichikawa M, Nannya Y, Kurokawa M. et al. Safety of high-dose micafungin for patients with hematological diseases. *Leuk Lymphoma.* 2014;55:2572–6.

<sup>145</sup> Meyboom RH, Hekster YA, Egberts ACG, Gribnau FWJ, Edwards RI. Causal or casual? The role of causality assessment in pharmacovigilance. *Drug Safety* 1997; 17 (6): 374-389.

<sup>146</sup> Kelly WN. The quality of adverse drug event reports. *Ann Pharmacother* 2003; 37: 1774-8.

<sup>147</sup> Kane-Gill SL, Forsberg EA, Verrico MM, Handler SM. Comparison of three pharmacovigilance algorithms in the ICU setting: a retrospective and prospective evaluation of ADRs. *Drug Saf.* 2012 Aug 1;35(8):645-53.

<sup>148</sup> Davies EC, Rowe PH, James S, Nickless G, Ganguli A, Danjuma M, et al. An investigation of disagreement in causality assessment of adverse drug reactions. *Pharmaceutical medicine* 2011; 25 (1): 17-24.

<sup>149</sup> Belhekar MN, Taur SF, Munshi RP. A study of agreement between the Naranjo algorithm and WHOUMC criteria for causality assessment of adverse drug reactions. *Indian J Pharmacol* 2014; 46 (1): 117-120.

---

<sup>150</sup> Hire RC, Kinage PJ, Gaikwad NN. Causality Assessment in Pharmacovigilance: A Step Towards Quality Care. Sch. J. App. Med. Sci., 2013; 1(5):386-392.