

Treball de Recerca
Programa de Doctorat de Farmacologia
Universitat Autònoma de Barcelona
Setembre de 2010

**ESTUDI D'UTILITZACIÓ D'ANTIFÚNGICS
SISTÈMICS A L'HOSPITAL UNIVERSITARI
VALL D'HEBRON**

Autora: Eva López Guerrero
Director: Xavier Vidal Guitart
Centre: Hospital Universitari Vall d'Hebron

Índex

Resum	3
1. Introducció	4
2. Hipòtesi i objectius	6
2.1. Hipòtesi	6
2.2. Objectius	6
3. Metodologia.	7
3.1. Disseny.....	7
3.2. Mostra de l'estudi	7
3.3. Variables de l'estudi.....	8
3.4. Avaluació de l'adequació	10
3.5. Anàlisi estadística	11
4. Resultats.....	12
4.1. Dades demogràfiques i clíniques	12
4.2. Tractament antifúngic.....	15
4.2.1. Fàrmacs i tipus d'ús.....	15
4.2.2. Indicació	17
4.2.3. Posologia	20
4.2.4. Evolució	20
4.2.5. Motiu de finalització.....	22
4.3. Avaluació de l'adequació	23
5. Discussió.....	26
6. Conclusions.....	34
7. Bibliografia.....	35

Resum

Objectius: Descriure les principals característiques de la utilització dels antifúngics sistèmics a l'Hospital Universitari Vall d'Hebron (HUVH) i avaluar la seva adequació.

Metodologia: Estudi de prescripció-indicació en pacients majors de 16 anys amb seguiment prospectiu de 40 casos incidents consecutius. Limitats a 10 els casos de fluconazole, es realitza una anàlisi descriptiva ponderada. S'avalua l'adequació segons les recomanacions de la Infectious Diseases Society of America (IDSA).

Resultats: El fluconazole va ser el fàrmac més emprat (74,8%; IC del 95%: 60,7-88,9), seguit del voriconazole. L'ús més habitual va ser l'empíric-anticipat (53,4%; IC del 95%: 28,6-78,1) i la indicació més freqüent la profilaxi d'infecció fúngica invasiva (25,0%; IC del 95%: 2,4-47,5). Es van considerar adequades el 71,7% (IC del 95%: 49,1-94,3) de les indicacions, el 100% (IC del 95%: 100-100) dels fàrmacs seleccionats, el 51,2% (IC del 95%: 21,8-80,6) de les dosis i el 61,7% (IC del 95%: 32,6-90,7) de les durades.

Conclusions: Els resultats suggereixen que a l'HUVH es fa una prescripció raonada dels antifúngics sistèmics però caldria millorar el seu ús empíric-anticipat i específic. Cal interpretar-los amb cautela per la manca de precisió i la dificultat per valorar la situació clínica.

1. Introducció

La incidència i la gravetat de les infeccions fúngiques invasives (IFI) ha augmentat de forma significativa en els darrers anys¹⁻³. Entre els factors que han contribuït a aquest increment destaca l'augment del nombre i la major supervivència dels pacients amb immunitat alterada secundari a l'ús més estès de fàrmacs immunosupressors, el trasplantament de progenitors hematopoètics (TPH) pel tractament de les malalties hematològiques malignes, i l'augment del nombre de trasplantaments d'òrgans sòlids i dels casos de sida⁴⁻⁷. Alhora, avenços mèdics que han millorat el pronòstic dels pacients crítics, com la ventilació mecànica, la nutrició parenteral i l'ús de catèters centrals^{8,9}, i l'ús d'antibiòtics d'ampli espectre¹⁰ faciliten la colonització i contaminació per gèrmens oportunistes, motiu pel qual són considerats factors de risc ben establerts per la IFI¹¹.

Les IFI són malalties de difícil diagnòstic i pronòstic greu. La seva simptomatologia inespecífica i el fet que els cultius microbiològics poden ser negatius, especialment en les fases inicials de la infecció, dificulten el diagnòstic precoç^{9,12} i condicionen que la seva incidència estigui subestimada, com demostren estudis post mortem¹³. Els patògens més freqüents són *Candida* spp., seguida d'*Aspergillus* spp.⁵, amb una taxa de mortalitat molt variable entre les diferents sèries: entre el 33 i 66% per les candidiasis invasives^{2,14-17} i al voltant del 42-75% per l'aspergil·losi invasiva^{2,18-20}. Davant d'aquesta elevada mortalitat, la prevenció de la IFI i el seu tractament empíric i anticipat idoni juguen un paper important per millorar el pronòstic del pacient²¹⁻²⁵. Però la generalització del tractament antifúngic no està exempta de riscos^{4,26}. De fet, es considera que la introducció de la profilaxi amb fluconazole en pacients sotmesos a un TPH i del voriconazole com a tractament de primera línia de l'aspergil·losi invasiva pot haver contribuït a un canvi en l'epidemiologia de les infeccions^{4,27}. S'observa un augment de la prevalença d'espècies de *Candida* no-*albicans*, *Aspergillus* no-*fumigatus* i l'aparició d'altres fongs com a patògens emergents (*Fusarium* spp., *Scedosporium* spp., *Trichosporon* i *Rhodotorula*

spp.)^{11,14,28} caracteritzats per una major resistència als tractaments antifúngics habituals i una major mortalitat^{17,20,29}.

A l'inici dels anys noranta únicament es disposava de tres antifúngics. Els problemes de toxicitat de l'amfotericina B convencional³⁰, el limitat espectre del fluconazole³¹ i els problemes d'absorció de l'itraconazole³², entre altres motius, van estimular el desenvolupament de nous agents. Les formulacions lipídiques de l'amfotericina B (liposomal, complex lipídic i dispersió col·loïdal)³³⁻³⁶, els nous azoles, com el voriconazole³⁶ i el posaconazole³⁷, i la classe de les equinocandines³⁸, amb la caspofungina³⁹, l'anidulafungina⁴⁰ i la micafungina⁴¹, han estat presentades com alternatives terapèutiques més ben tolerades, amb menys problemes d'interacció i amb un bon perfil d'activitat davant les espècies resistents i els nous patògens emergents, a costa d'un important increment del preu⁴². Aquest fet és important, doncs pot representar un cost molt elevat per al nostre model de sistema sanitari. Com a exemple, l'Hospital Universitari Vall d'Hebron (HUVH) va gastar més de 14 milions d'euros en medicaments l'any 2008 i més de 15 el 2009. Entre els 20 fàrmacs que van suposar un major cost s'inclouen 4 antifúngics d'ús sistèmic: amfotericina B, caspofungina, voriconazole i posaconazole, que representaven el 7,9% i el 7,8%, respectivament, del pressupost anual.

Les expectatives generades per la gran disponibilitat actual d'antifúngics i la gravetat i complexitat dels pacients amb IFI fan difícil l'elecció del tractament antifúngic adequat⁴³. Diversos documents de consens i guies de recomanacions nacionals i internacionals han estat publicats per ajudar en aquesta selecció^{23-26,44-48}. La diversitat de criteris per a la seva utilització, el creixent ús dels antifúngics en el medi hospitalari i el seu elevat cost fan palesa la necessitat de conèixer els patrons d'ús dels antifúngics sistèmics. Diversos treballs han estat publicats, la majoria limitats a un únic centre⁴⁹, servei hospitalari⁴³, indicació^{50,51} o fàrmacs concrets^{52,53}. Alguns d'aquests estudis avaluen l'adequació de la prescripció del tractament antifúngic, la majoria en comparació a les recomanacions establertes per la IDSA (Infectious Diseases Society of America),

i han establert la incidència de prescripcions inadequades entre el 27 i el 90%^{43,50,51,54}. L'any 2007, amb el finançament del FIS per a projectes de recerca no comercial, es va posar en marxa un estudi multicèntric en el qual participaven 9 hospitals espanyols. Aquest treball se situa en aquest context i pretén descriure les característiques de la utilització dels antifúngics sistèmics a l'HUVH posant èmfasi en l'adequació de la seva prescripció.

2. Hipòtesi i objectius

2.1. Hipòtesi

Malgrat que es tracta d'un treball purament descriptiu, i segons la bibliografia mèdica esmentada, creiem que la prevalença de l'ús d'antifúngics sistèmics de forma inapropiada serà superior al 25%.

2.2. Objectius

Objectiu principal:

Descriure les principals característiques de la utilització dels antifúngics sistèmics:

- característiques dels pacients tractats
- servei hospitalari que fa la prescripció
- indicacions d'ús
- antifúngics seleccionats i pautes de tractament

Objectius secundaris:

- Avaluar l'adequació de la prescripció i utilització dels antifúngics d'ús sistèmic, definida per selecció, dosi i durada del tractament adequats, mitjançant la comparació a un estàndard d'ús, les recomanacions establertes per la IDSA^{25,47}.
- Descriure l'evolució clínica dels pacients tractats.
- Descriure el motiu de finalització del tractament.

3. Metodologia

3.1. Disseny

Es tracta d'un estudi d'utilització d'antifúngics sistèmics de prescripció-indicació portat a terme a l'Àrea General de l'HUVH, centre de tercer nivell situat a la ciutat de Barcelona, la qual disposa de 743 llits i atén població adulta, i que aplega totes les especialitats mèdiques i la majoria de les quirúrgiques d'aquest complex hospitalari. Entre el 19 de maig i el 16 de juliol de 2008 es van recollir, de forma prospectiva i fins al moment de l'alta, dades de pacients majors de 16 anys que rebien una primera prescripció d'un antifúngic sistèmic. En el moment de l'estudi, la guia terapèutica del nostre hospital incloïa els següents antifúngics: amfotericina B convencional, amfotericina B liposomal, fluconazole, itraconazole, ketoconazole, posaconazole, voriconazole, caspofungina i anidulafungina. La informació sobre l'inici del tractament antifúngic es va obtenir per mitjà del servei de Farmàcia, mitjançant la revisió diària dels registres del sistema de dispensació de medicaments en dosis unitàries, del sistema de dispensació automatitzada Pyxis[®] i del laboratori de preparació de fàrmacs intravenosos. La informació necessària per emplenar el quadern de recollida de dades s'obtenia a partir de la revisió de la història clínica, la consulta de la intranet hospitalària i, en cas necessari, consultant al metge prescriptor corresponent.

3.2. Mostra de l'estudi

L'any 2005 es va realitzar un estudi pilot a l'Hospital Clínic San Carlos de Madrid⁵⁵. Durant un mes es van recollir totes les prescripcions d'antifúngics sistèmics: 39 de les 60 prescripcions (65%) van correspondre a fluconazole. A partir d'aquests resultats es va decidir limitar el nombre de casos d'aquest fàrmac a un màxim de 10 casos per centre. Es van incloure 40 pacients consecutius que van rebre una primera prescripció d'un antifúngic sistèmic durant el seu ingrés: 10 prescripcions inicials de fluconazole i 30 de qualsevol

dels altres antifúngics. Alhora, es va recollir el nombre total de pacients que van iniciar tractament amb fluconazole durant el mateix període.

3.3. Variables de l'estudi

Es van recollir dades hospitalàries (servei d'ingrés, data d'ingrés i alta), dades demogràfiques (sexe, edat i pes) i patologia de base. Es va considerar que un pacient presentava un factor predisposant d'IFI quan, prèviament a l'inici del tractament antifúngic, presentava almenys un dels següents símptomes i/o signes, basats fonamentalment en els criteris establerts per l'Invasive Fungal Infections Cooperative Group de l'European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC)⁵⁶:

- neutropènia: definida com recompte de neutròfils inferior a $500/\text{mm}^3$ durant més de 10 dies
- febre persistent durant més de 4 dies sense resposta a tractament amb antibiòtics d'ampli espectre
- reacció de l'empelt contra l'hoste
- ús prolongat de corticoides durant més de 3 setmanes en els 60 dies previs
- temperatura superior a 38°C o inferior a 36°C associada a alguna de les condicions predisposants següents:
 - neutropènia durant més de 10 dies en els darrers 60 dies
 - tractament amb immunosupressors en algun moment durant els 30 dies previs
 - infecció fúngica invasiva prèvia
 - coexistència de sida simptomàtica

Es va definir l'evidència de focus infeccions com l'aparició de símptomes i signes i/o l'obtenció d'imatges radiològiques suggerents d'infecció fúngica. Es van recollir dades sobre troballes microbiològiques prèvies a l'inici del tractament antifúngic i durant aquest, com l'espècie de fong aïllat, la localització de la mostra i la sensibilitat a antifúngics, i sobre l'ús de tècniques de diagnòstic precoç d'infecció fúngica.

Respecte al tractament, es van registrar els antecedents d'ús d'antifúngics en els 30 dies previs a la prescripció que motivava la participació en l'estudi (fàrmac i data d'inici i final del tractament) i totes les prescripcions durant l'ingrés hospitalari. Cada prescripció incloïa:

- antifúngic emprat
- ús clínic: segons l'aparició de factors condicionants de la prescripció es van definir les següents categories:
 - ús profilàctic: casos en els quals el pacient presentava tan sols factors predisposants d'infecció fúngica segons els criteris de l'EORTC⁵⁶.
 - ús empíric o anticipat: es va considerar ús empíric els casos en els quals el pacient presentava factors predisposants i infecció fúngica possible, suggerida per símptomes i signes inespecífics d'infecció. En el cas del tractament anticipat, la sospita d'infecció fúngica és més alta i es considera probable, basant-se en els resultats d'un o més mètodes diagnòstics (TAC, detecció d'antígens, PCR), a excepció dels cultius microbiològics.
 - ús específic: casos en els quals el pacient presentava alguna troballa microbiològica de fongs associada o no a factors predisposants i/o evidència de focus suggerents d'infecció fúngica.
- dosi inicial i dosi de manteniment: data d'inici i final, via d'administració, mg al dia i mg/kg al dia
- administració del tractament: concomitant o consecutiva
- motiu del canvi de prescripció

Com a factors que podien condicionar la selecció del tractament antifúngic i la seva tolerabilitat, es van registrar dades analítiques de funció renal i hepàtica a l'inici i al final del tractament, així com l'existència de factors nefrotòxics concomitants.

El motiu de finalització del tractament es va classificar en les següents categories:

- millora: resolució o disminució significativa dels signes i símptomes de la infecció fúngica inicial segons la informació disponible en la història clínica de cada cas
- sense resposta: persistència o empitjorament dels símptomes i signes de la infecció fúngica inicial o aparició de nous signes o símptomes d'infecció fúngica relacionats o no amb la inicial
- èxitus: mort del pacient
- tractament a l'alta: situació en la qual el pacient finalitza el seu ingrés hospitalari i és donat d'alta tot mantenint el tractament antifúngic
- prescripció inadequada: situació en la qual l'equip mèdic considera no indicat el tractament amb un antifúngic sistèmic, tot i la persistència dels signes i/o símptomes que van motivar la indicació de tractament i/o l'existència de cultius on s'aïllen fongs
- toxicitat: retirada del tractament motivada per l'aparició d'un esdeveniment advers que l'equip mèdic valora com secundari al tractament antifúngic
- IFI descartada: retirada del tractament empíric en conèixer l'etiologia no fúngica de l'afectació del pacient
- indeterminat: aquelles situacions que no van poder ser explicades per les anteriors

3.4. Avaluació de l'adequació

En el moment de l'estudi a l'HUVH no existia una política establerta per l'ús d'antifúngics, únicament algunes recomanacions per indicacions determinades, publicades en el protocol general del Servei de Malalties Infeccioses i disponibles per a tots els professionals del centre. Com a estàndard d'ús hem optat per les guies vigents en el moment de la recollida de dades de la IDSA, publicades l'any 2004 per a la candidiasi⁴⁷, el 2008 per a l'aspergil·losi²⁵ i el 2000 per a la criptococcosi⁵⁷ i les seves darreres actualitzacions per tal d'avaluar l'ús dels antifúngics més nous^{23,58}. Aquestes guies estableixen els graus de força i qualitat de l'evidència científica en els quals es basa cada

recomanació, són la base de diferents documents de consens nacionals^{26,44} i europeus^{59,60} i permetran la comparació dels resultats del present estudi amb altres publicats.

S'avaluen 4 aspectes de l'adequació de la primera prescripció d'un antifúngic sistèmic que rep cada pacient:

- indicació: definida com la situació clínica del pacient que justifica l'inici del tractament antifúngic
- fàrmac
- dosi
- durada

3.5. Anàlisi estadística

L'estudi original preveia la incorporació de 40 pacients per part de cadascun dels 9 centres participants per assegurar així el reclutament de, com a mínim, 300 subjectes. Aquesta mida de la mostra permetrà estimar per una prevalença del 50%, situació de màxima variabilitat, l'interval de confiança del 95% (IC del 95%) amb una precisió del 5,7%.

Atesa la limitació a 10 casos establerta per al tractament amb fluconazole, els 40 pacients recollits en el nostre centre representen una mostra de la població total que va iniciar tractament antifúngic durant el període de reclutament. Per aquest motiu es realitza una anàlisi ponderada en la que els 10 casos de fluconazole representen de forma proporcional el nombre total de pacients que van iniciar aquest tractament.

Es realitza una anàlisi descriptiva de les variables hospitalàries, demogràfiques, de comorbiditat i diagnòstic clínic. S'analitza de forma detallada la primera prescripció d'antifúngic (fàrmac, tipus d'ús, pauta posològica, via, durada), que va motivar l'ingrés a l'estudi, i es valora la seva adequació. Es descriuen els motius de canvi i finalització i la durada global del tractament antifúngic. Les

variables categòriques es presenten com a percentatges i IC del 95% i les variables quantitatives com a mediana i rang interquartílic (RIQ). Els càlculs s'han realitzat amb el programa SAS 9.1.

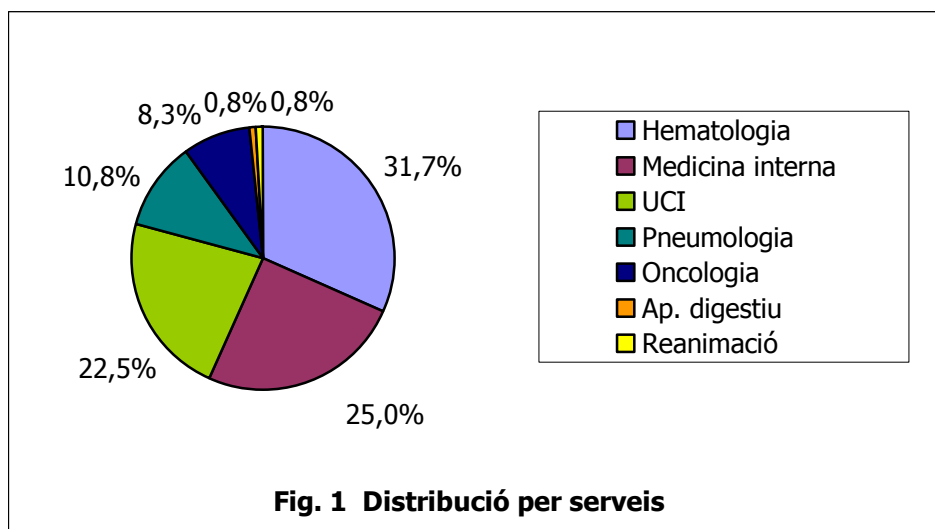
4. Resultats

4.1. Dades demogràfiques i clíniques

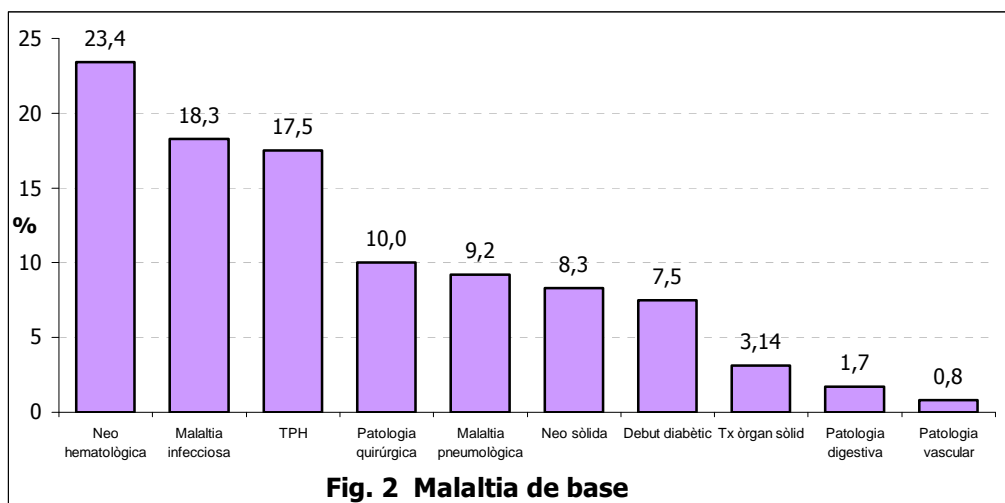
Durant el període de reclutament dels 40 pacients previstos, un total de 89 malalts van iniciar tractament amb fluconazole. Per tant, la població total tractada amb antifúngics sistèmics va ser de 119 pacients.

La meitat dels pacients eren dones (51,7%; IC del 95%: 27,0-76,4). La mediana d'edat va ser de 57 (RIQ: 36) anys i la mediana d'estada hospitalària de 35 (RIQ: 42) dies.

El principal servei on es van prescriure antifúngics va ser Hematologia, amb un 31,7% dels pacients (IC del 95%: 9,0-54,4), seguit de Medicina Interna amb un 25,0% (IC del 95%: 2,4-47,5) i la Unitat de Cures Intensives (UCI) amb el 22,5% (IC del 95%: 2,6-42,4) (Figura 1).



Les principals malalties basals que van condicionar l'ingrés hospitalari (Figura 2) van ser neoplàsies hematològiques (23,4%; IC del 95%: 3,4-43,3), malalties infeccioses (18,3%; IC del 95%: 0-38,8) i el TPH (17,5%; IC del 95%: 0-37,1).

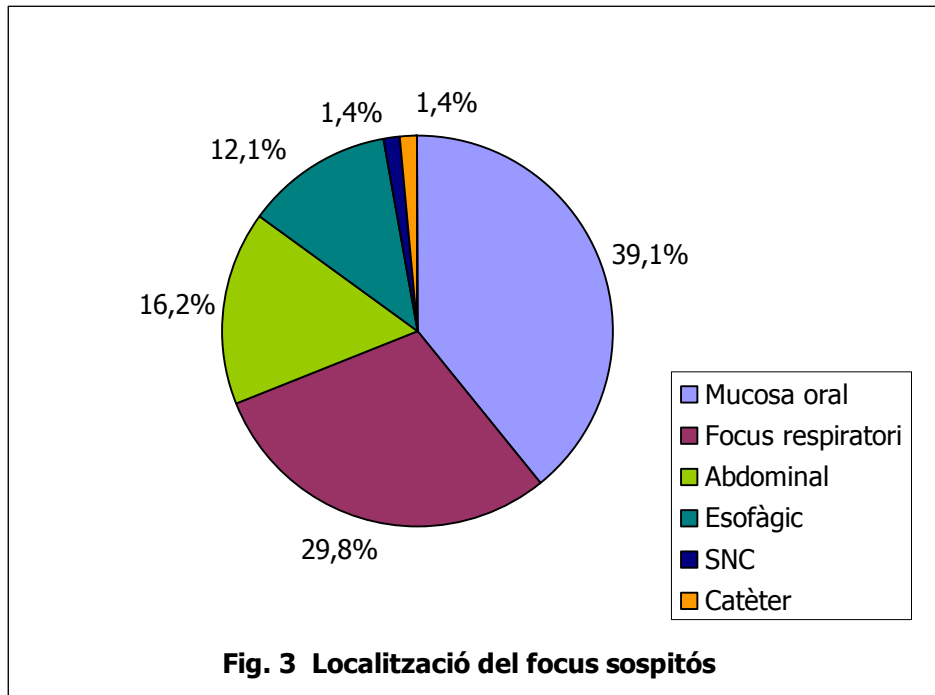


El 35,1% dels pacients (IC del 95%: 13,6-56,6) presentaven algun factor predisposant per a la IFI, habitualment un únic factor (25,9%; IC del 95%: 5,7-46,1). El més freqüent va ser la febre associada a una condició predisposant (26,7%; IC del 95%: 6,4-47,0), habitualment la coexistència de sida simptomàtica (15,8%; IC del 95%: 0-35,4). En un 7,6% dels casos (IC del 95%: 1,5-13,6) el pacient havia presentat febre persistent durant més de 4 dies tot i l'administració d'un antibiòtic d'ampli espectre. Altres factors predispositors van ser la presència de neutropènia i l'ús prolongat de corticoides (Taula 1).

Taula 1. Presència de factors predispositors

	% (IC del 95%)
Factors predispositors	35,1 (13,6-56,6)
T > 38° o < 36° C + condició predisposant:	26,7 (6,4-47)
- coexistència de sida simptomàtica	15,8 (0-35,4)
- infecció fúngica prèvia	11,7 (0-26,7)
- ús d'immunosupressors els darrers 30 dies	6,7 (1,1-12,3)
- neutropènia durant 10 dies els darrers 60 dies	3,4 (0-7,1)
Febre persistent + ATB ampli espectre	7,6 (1,5-13,6)
Ús prolongat de corticoides	6,7 (1,1-12,3)
Neutropènia	6,7 (1,1-12,3)
Malaltia de l'empelt contra l'hoste	0,8 (0-2,6)

En el 61,7% dels casos (IC del 95%: 37,5-85,8) hi havia una sospita clínica o radiològica de la localització del focus infecció, la més freqüent l'afectació de la mucosa oral (39,1%; IC del 95%: 6,7-71,5), seguida del focus respiratori (29,8%; IC del 95%: 4,1-55,6), l'abdominal (16,2%; IC del 95%: 0-39,9), l'esofàgic (12,1%; IC 95%: 0-35,6) i el sistema nerviós central i la infecció associada a catèter (1,4%; IC del 95%: 0-4,3, respectivament) (Figura 3).



En el 33,4% dels pacients (IC 95%: 10,6-56,1) es va utilitzar la tècnica de detecció del galactomanà per fer el diagnòstic precoç d'infecció invasiva per *Aspergillus*. En el 35,9% dels casos (IC del 95%: 13-58,8) es van cultivar mostres on es van aïllar fongs, principalment de la família de les *Candides* (32,5%; IC del 95%: 9,8-55,2), i la més habitual va ser la *Candida albicans*, seguida de la *C. parapsilosis*. En el 5,9% dels pacients (IC del 95%: 0,7-11,1) es va aïllar un *Aspergillus*, el més freqüent l'*Aspergillus fumigatus* (Taula 2).

Taula 2. Microorganismes aïllats

	% (IC del 95%)
<i>Candida</i>	32,5 (9,8-55,2)
<i>C. albicans</i>	20,8 (1-40,6)
<i>C. parapsilosis</i>	9,2 (0-23,9)
<i>C. tropicalis</i>	8,3 (0-23)
<i>Candida sp</i>	7,5 (0-22,1)
<i>C. glabrata</i>	2,5 (0-5,7)
<i>C. krusei</i>	0,8 (0-2,6)
<i>Aspergillus</i>	5,9 (0,7-11,1)
<i>A. fumigatus</i>	3,4 (0-7,1)
<i>A. flavus</i>	1,7 (0-4,2)
<i>Aspergillus sp</i>	1,7 (0-4,2)

4.2. Tractament antifúngic

4.2.1. Fàrmacs i tipus d'ús

El 10,9% dels pacients (IC del 95%: 3,2-18,6) havien rebut tractament antifúngic sistèmic durant els 30 dies previs, i el fàrmac més emprat va ser el fluconazole (50,0%; IC del 95%: 22,5-77,5), seguit de posaconazole, voriconazole i itraconazole (Taula 3). La mediana de la durada d'aquesta prescripció va ser de 8 (RIQ: 17) dies per pacient.

Taula 3. Fàrmac emprat en l'antecedent d'ús d'antifúngics

	% (IC del 95%)
Fluconazole	50,0 (22,5-77,5)
Posaconazole	31,3 (5,7-56,8)
Voriconazole	12,5 (0-30,7)
Itraconazole	6,25 (0-19,6)

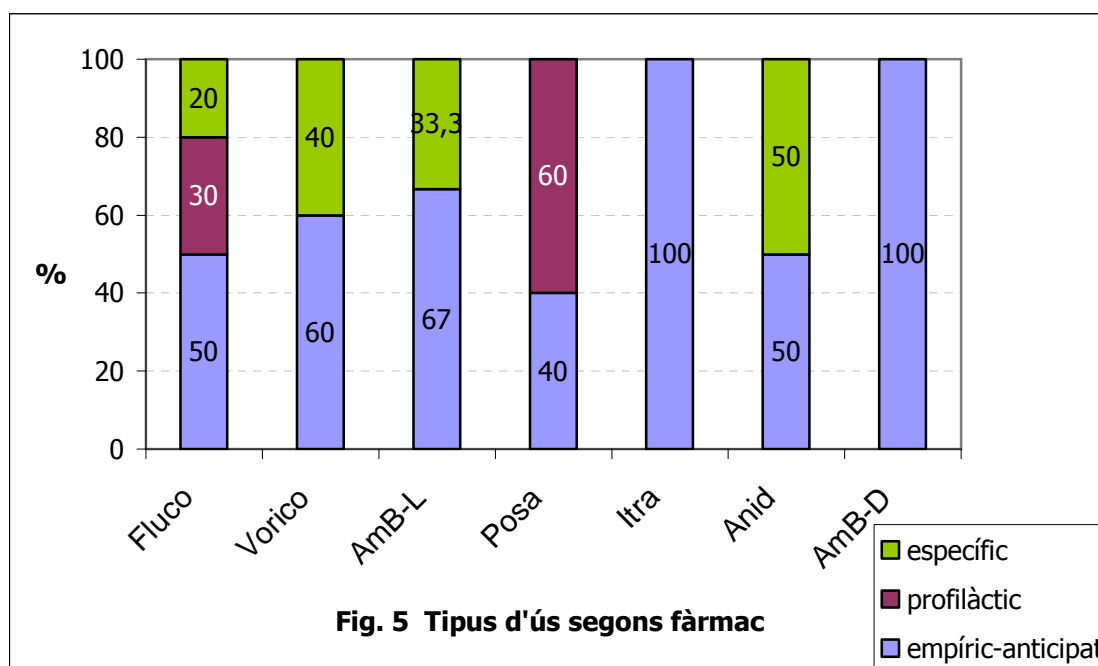
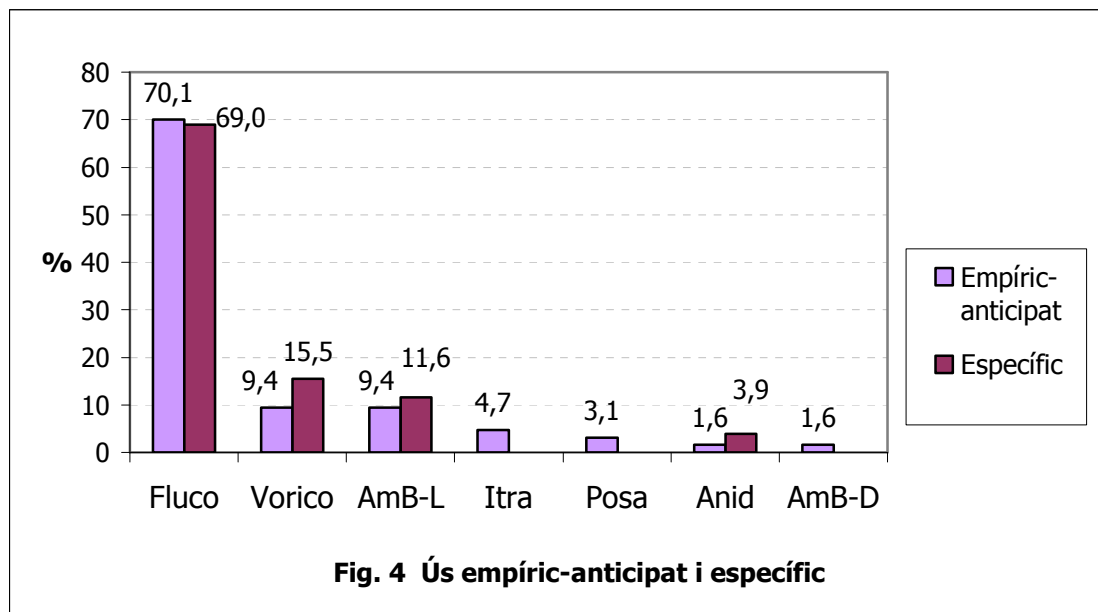
L'anàlisi de la primera prescripció d'un antifúngic a l'hospital indica que el fluconazole és el fàrmac més prescrit (74,8%; IC del 95%: 60,7-88,9), seguit del voriconazole (8,4%; IC del 95%: 1,9-14,9), l'amfotericina B liposomal (7,6%; IC del 95%: 1,5-13,6), el posaconazole, l'itraconazole, l'anidulafungina i l'amfotericina B convencional (Taula 4).

Taula 4. Antifúngic prescrit

	% (IC del 95%)
Fluconazole	74,8 (60,7-88,9)
Voriconazole	8,4 (1,9-14,9)
Amfotericina B liposomal	7,6 (1,5-13,6)
Posaconazole	4,2 (0-8,4)
Itraconazole	2,5 (0-5,7)
Anidulafungina	1,7 (0-4,2)
Amfotericina B convencional	0,8 (0-2,6)

L'ús més habitual dels antifúngics va ser l'empíric-anticipat (53,4%; IC del 95%: 28,6-78,1), seguit de l'ús profilàctic (25,0%; IC del 95%: 2,4-47,5) i l'específic (21,7%; IC del 95%: 1,8-41,5).

En la profilaxi de la infecció fúngica, el fluconazole (89,9%; IC del 95%: 69,0-100) i el posaconazole (10,1%; IC del 95%: 0-31,0) van ser els únics fàrmacs emprats. En l'ús empíric i anticipat, l'antifúngic més emprat va ser el fluconazole (70,1%; IC del 95%: 47,8-92,3), seguit de l'amfotericina B liposomal i el voriconazole (9,4%; IC del 95%: 0-19,2 respectivament), l'itraconazole (4,7%; IC del 95%: 0-11,1), el posaconazole (3,1%; IC del 95%: 0-8,2) i anidulafungina i amfotericina B convencional (1,6%; IC del 95%: 0-5,0). Finalment, també en l'ús específic l'antifúngic més prescrit va ser fluconazole (69,0%; IC del 95%: 28,7-100), seguit de voriconazole (15,5%; IC del 95%: 0-39,5), amfotericina B liposomal (11,6%; IC del 95%: 0-31,3) i anidulafungina (3,9%; IC del 95%: 0-13,9). A la Figura 4 es representa l'ús empíric i anticipat i específic de cadascun dels antifúngics; a la Figura 5 es detalla l'ús que es fa de cada fàrmac.



4.2.2. Indicació

A partir de l'anàlisi de la patologia basal, els factors de risc presents en el moment de l'inici del tractament, la sospita clínica i els resultats microbiològics, hem definit la situació clínica del pacient que va justificar l'inici del tractament antifúngic (Taula 5). Així, la indicació més freqüent va ser la profilaxi de la IFI

en pacients amb neoplàsies hematològiques que desenvoluparien neutropènia pel tractament quimioteràpic (25,0%; IC del 95%: 2,4-47,5), seguida de la sospita de la candidiasi orofaríngia (24,1%; IC del 95%: 1,6-46,7) i la sospita de la IFI (10,8%; IC del 95%: 0-25,7). La principal indicació de tractament específic va ser la candidiasi i candidèmia invasiva (9,2%; IC del 95%: 0-23,9).

Taula 5. Indicació de tractament antifúngic

	% (IC del 95%)
Profilaxi IFI	25,0 (2,4-47,5)
Sospita candidiasi orofaríngia	24,1 (1,6-46,7)
Sospita IFI en pacient no neutropènic	10,8 (0-25,7)
Específic candidèmia/candidiasi invasiva en pacient no neutropènic	9,2 (0-23,9)
Sospita candidiasi esofàgica	7,5 (0-22,1)
Específic candidúria asimptomàtica	7,5 (0-22,1)
Sospita aspergil·losi pulmonar invasiva (API)	5,0 (0,3-9,8)
Sospita aspergil·losi broncopulmonar al·lèrgica (ABPA)	1,7 (0-4,2)
Sospita candidèmia/candidiasi invasiva en pacient no neutropènic	1,7 (0-4,2)
Sospita IFI en pacient neutropènic	1,7 (0-4,2)
Específic API	1,7 (0-4,2)
Específic <i>Aspergillus</i> aïllat en secrecions respiratòries	1,7 (0-4,2)
Sospita meningitis criptocòccica	0,8 (0-2,6)
Específic <i>Candida</i> aïllada en secrecions respiratòries	0,8 (0-2,6)
Específic leishmaniosi visceral	0,8 (0-2,6)

A la Taula 6 es detallen els percentatges de cadascun dels antifúngics segons les indicacions definides prèviament i el tractament recomanat per la IDSA.

Taula 6. Antifúngics emprats en cada indicació i recomanacions IDSA

Indicació i antifúngic emprat	% (IC del 95%)	Recomanació IDSA: Fàrmacs d'elecció; Alternatives
Profilaxi IFI		Fluco, posa o caspo; Itra
- fluconazole	89,9 (59,0-100)	
- posaconazole	10,1 (0-31,0)	
Sospita candidiasi orofaríngia		Clotrimazol tòpic, nistatina o fluco;
- fluconazole	93,0 (74,7-100)	
- amfotericina B convencional	3,5 (0-15,4)	Itra, posa, vorico, AmB-D o equino
- anidulafungina	3,5 (0-15,4)	
Sospita IFI en pacient no neutropènic		Fluco o equino; AmB-FL o AmB-D
- fluconazole	69,0 (0-100)	
- voriconazole	15,5 (0-59,7)	
- posaconazole	7,8 (0-35,7)	
- amfotericina B liposomal	7,8 (0-35,7)	
Específic candidèmia/candidiasi invasiva en pacient no neutropènic		Fluco o equino; Amb-FL o AmB-D
- fluconazole	81,7 (0-100)	
- voriconazole	9,2 (0-68,4)	
- anidulafungina	9,2 (0-68,4)	
Sospita candidiasi esofàgica		Fluco, equino o AmB-D; Itra, posa o vorico
- fluconazole	100**	
Específic candidúria asimptomàtica		Tractament no indicat en pacients sense factors de risc
- fluconazole	100**	
Sospita API		AmB-L, caspo, itra, vorico,
- voriconazole	66,7 (12,5-100)	
- itraconazole	16,7 (0-59,5)	
- amfotericina B liposomal	16,7 (0-59,5)	
Sospita ABPA		Itra;
- itraconazole	100 (100-100)	Vorico o posa
Sospita candidèmia/candidiasi invasiva en pacient no neutropènic		Fluco o equino; Amb-FL o AmB-D
- amfotericina B liposomal	100 (100-100)	
Sospita IFI en pacient neutropènic		AmB-FL, caspo o vorico; Fluco o itra
- amfotericina B liposomal	50,0 (0-100)	
- posaconazole	50,0 (0-100)	
Específic API		Vorico;
- voriconazole	50,0 (0-100)	AmB-L, AmB-CL, caspo, mica, posa o itra
- amfotericina B liposomal	50,0 (0-100)	
Específic <i>Aspergillus</i> aïllat en secrecions respiratòries		Tractament no indicat en pacients sense factors de risc
- voriconazole	50,0 (0-100)	
- amfotericina B liposomal	50,0 (0-100)	
Sospita meningitis criptocòccica		AmB-D+flucitosina o AmB-L
- amfotericina B liposomal	100**	
Específic <i>Candida</i> aïllada en secrecions respiratòries		Tractament no indicat
- voriconazole	100**	
Específic leishmaniosi visceral		AmB-L o AmB-D
- amfotericina B liposomal	100**	

*AmB-D: amfotericina B convencional; AmB-L: liposomal; AmB-FL: formulació lipídica; AmB-CL: complex lipídic.

**Dades d'un únic pacient.

4.2.3. Posologia

Un 15,9% dels pacients (IC del 95%: 0,3-31,4) van rebre una dosi de càrrega de l'antifúngic. Inclouen el 100% dels casos (IC del 95%: 100-100) que van rebre anidulafungina, el 80,0% dels pacients (IC del 95%: 49,8-100) que van rebre voriconazole i només el 10,0% dels que van rebre fluconazole (IC del 95%: 0-32,6). La via d'administració més emprada va ser la intravenosa, mentre que per la dosi de manteniment va ser l'oral (Taula 7).

Taula 7. Via d'administració de la dosi de càrrega i de manteniment

	% (IC del 95%)	% (IC del 95%)
Via d'administració	Dosi de càrrega	Dosi de manteniment
intravenosa	78,8 (47,8-100)	44,4 (18,5-70,4)
oral	10,6 (0-30,4)	51,8 (25,8-77,9)
enteral (SNG)	10,6 (0-30,4)	3,7 (0-7,9)

La mediana de la durada de les prescripcions inicials va ser de 7 (RIQ: 7) dies. A la Taula 8 s'indiquen la mediana i els valors mínim i màxim de les dosis administrades i de la durada en dies per a cadascun dels fàrmacs.

Taula 8. Dosi i durada dels tractament antifúngic inicial

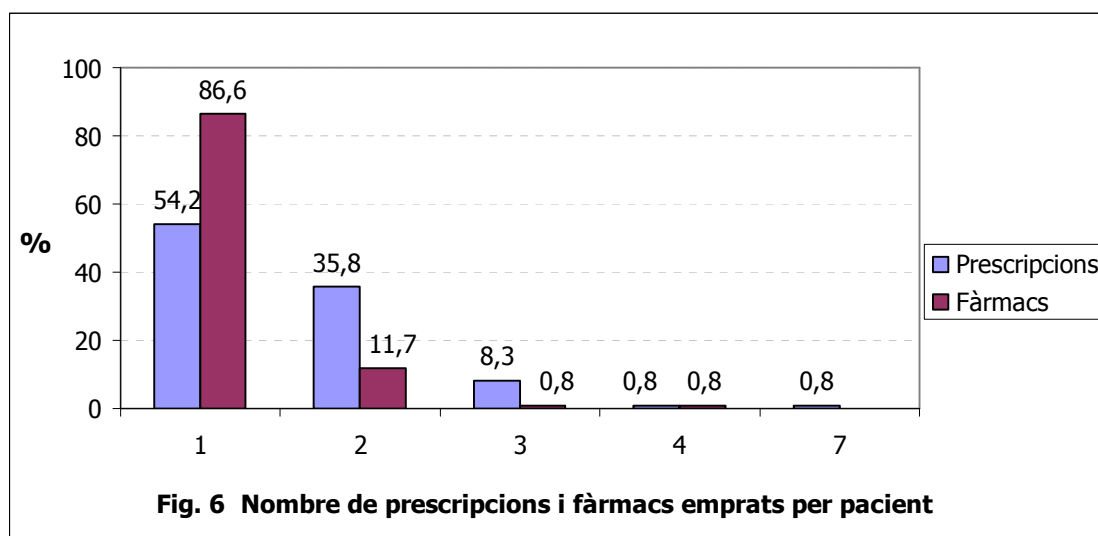
Antifúngic	Dosi càrrega (mg)	Dosi càrrega (mg/kg)	Dosi mantenim (mg)	Dosi mantenim (mg/kg)	Durada (dies)
Fluconazole	400*		200 (100-200)		6,5 (1-29)
Voriconazole	800 (400-1000)	12*	400 (200-700)	8*	6 (1-20)
AmB-L			200 (150-350)	3 (3-3)	7 (1-15)
Posaconazole			600 (600-1200)		8 (3-26)
Itraconazole			200 (200-300)		5 (4-8)
Anidulafungina	150 (100-200)		75 (50-100)		9,5 (4-15)
AmB-D			13*		16*

*Dades d'un únic pacient.

4.2.4. Evolució

En el 54,2% dels pacients (IC del 95%: 29,5-78,9) es va prescriure un sol antifúngic en una sola pauta, mentre que en el 45,8% restant (IC del 95%: 21,1-70,5) es va fer algun canvi, ja fos de dosi, de via o de fàrmac. L'antifúngic,

independentment que es modifiqués la pauta, va ser el mateix durant tot l'ingrés hospitalari pel 86,6% dels pacients (IC del 95%: 71,5-100). El 13,4% restant (IC del 95%: 0-28,5) va requerir tractament amb un altre fàrmac, habitualment 2 (11,7%; IC del 95%: 0-26,7) i, en alguns casos, fins i tot 3 i 4 antifúngics (0,8%; IC del 95%: 0-2,6, respectivament) (Figura 6). Si es tenen en compte el total de prescripcions concomitants i successives, la mediana de la durada del tractament antifúngic per pacient va ser de 10,5 (RIQ: 16) dies.



Habitualment els canvis de prescripció es van fer de forma consecutiva (45,8%; IC del 95%: 21,1-70,5). Només en un petit percentatge (0,8%; IC del 95%: 0-2,6) el canvi va ser perquè es va afegir un tractament concomitant, concretament caspofungina. Aquest antifúngic no es va administrar en monoteràpia a cap pacient, únicament es va prescriure associat a amfotericina B liposomal.

Els motius pels quals es van fer aquests canvis van ser principalment la conveniència (39,6%; IC del 95%: 6,8-72,5), el pas de tractament profilàctic a empíric davant la sospita d'una infecció fúngica, la toxicitat no relacionada de forma directa amb l'ús de l'antifúngic (15,1%; IC del 95%: 0-39,0, respectivament) i el desacord amb la prescripció pautaada per l'equip mèdic previ (12,3%; IC 95%: 0-36,1) (Taula 9).

Taula 9. Motiu de canvi de prescripció

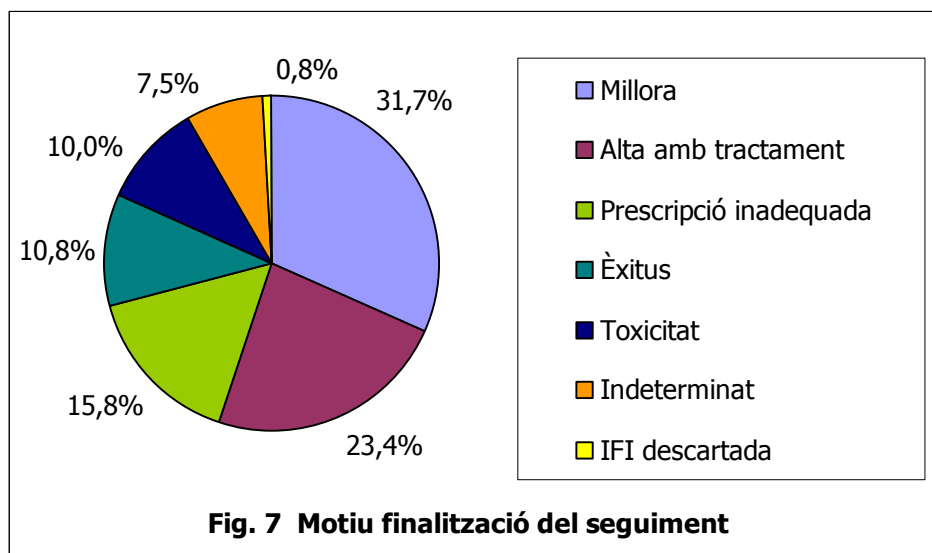
	% (IC del 95%)
Conveniència	39,6 (6,8-72,5)
Toxicitat no relacionada amb l'antifúngic	15,1 (0-39,0)
Pas de tractament profilàctic a empíric	15,1 (0-39,0)
Desacord amb la prescripció prèvia	12,3 (0-36,1)
Dirigit per microbiologia	6,9 (0-14,4)
No resposta	5,5 (0-12,1)
Toxicitat	1,4 (0-4,4)
Error dosi prèvia	1,4 (0-4,4)
Empitjorament clínic	1,4 (0-4,4)
Ajustament segons concentracions plasmàtiques	1,4 (0-4,4)

En els casos en què la manca de resposta va condicionar un canvi en la prescripció de l'antifúngic es va optar pel canvi a un altre fàrmac o per la prescripció de tractament combinat amb 2 antifúngics.

4.2.5. Motiu de finalització

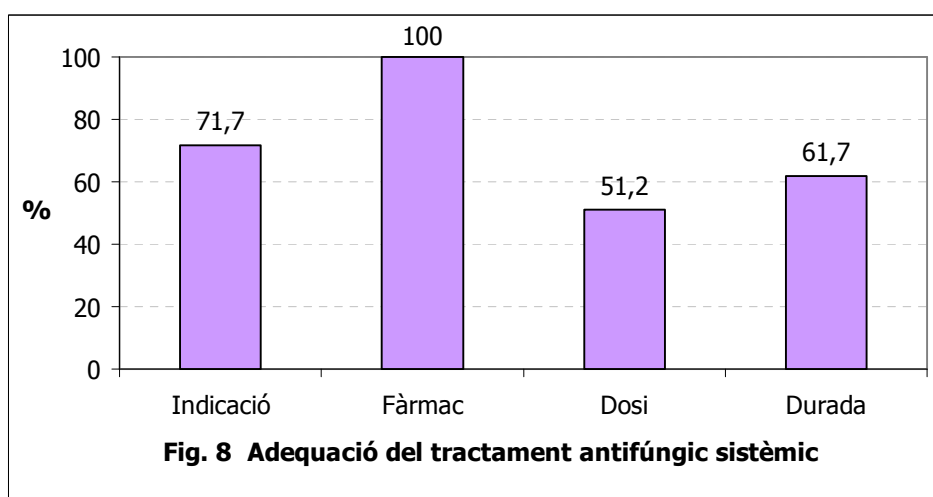
Els principals motius que van condicionar la finalització del seguiment del pacient (Figura 7) van ser la seva millora clínica i finalització del tractament antifúngic (31,7%; IC del 95%: 9,0-54,4), l'alta hospitalària tot mantenint el mateix tractament (23,4%; IC del 95%: 3,4-43,3), la prescripció inadequada de l'antifúngic (15,8%; IC del 95%: 0-35,4), valorada per l'equip mèdic, i l'èxitus (10,8%; IC del 95%: 0-25,7).

El 10% dels pacients (IC del 95%: 0-24,8) van suspendre el tractament per raons de toxicitat. Els casos van correspondre a al·lucinacions visuals amb voriconazole, diarrea amb posaconazole, colèstasi amb fluconazole i colèstasi amb posaconazole i posteriorment amb itraconazole en pacients amb patologia concomitant.

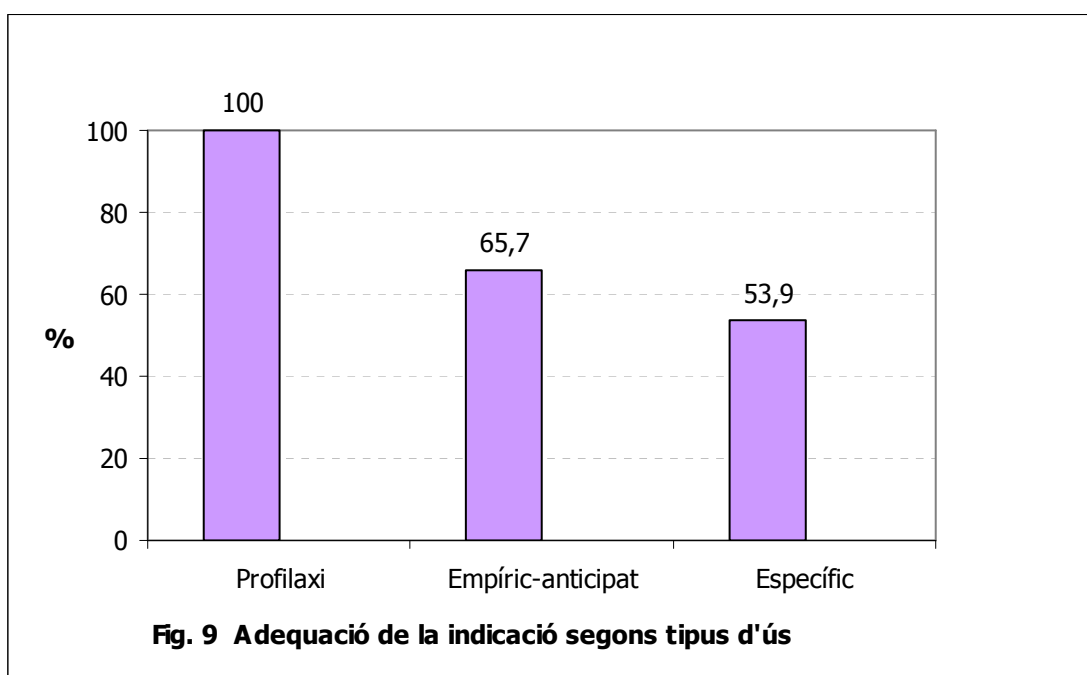


4.3. Avaluació de l'adequació

La valoració de la indicació de tractament antifúngic sistèmic segons les guies de la IDSA es va considerar adequada en el 71,7% dels pacients (IC del 95%: 49,1-94,3). D'aquests, en el 100% dels casos (IC del 95%: 0-100) es va seleccionar l'antifúngic correctament. El 48,8% de les dosis administrades (IC del 95%: 19,4-78,2) van ser inadequades, habitualment inferiors a les recomanades (95,2%; IC del 95%: 86,0-100). La durada del tractament es va considerar inapropiada, sempre per ser inferior a l'aconsellada, en el 23,2% dels casos (IC del 95%: 0-49,6) i no valorable en el 15,1% dels pacients (IC del 95%: 0-35,7), principalment a causa de l'èxitus (Figura 8).



En funció del tipus d'ús (Figura 9), la major adequació correspon al tractament profilàctic: es va considerar ben indicat, i el fàrmac, fluconazole o posaconazole, ben seleccionat, en el 100% dels casos (IC del 95%: 100-100). El tractament empíric o anticipat es va classificar com adequat en el 65,7% dels pacients (IC del 95%: 32,4-98,9); d'aquests, el 100% dels fàrmacs prescrits (IC del 95%: 100-100) eren idonis. Només el 53,9% de les indicacions de tractament específic (IC del 95%: 0-100) es van considerar adequades i en tots els casos el fàrmac va ser apropiat (100%; IC del 95%: 100-100).



A la Taula 10 s'indica el percentatge d'indicacions de tractament antifúngic que es van considerar adequats segons la situació clínica que motivava l'inici del tractament antifúngic.

Taula 10. Adequació segons indicació de tractament antifúngic

	% (IC del 95%)
Profilaxi IFI	100 (100-100)
Sospita candidiasi orofaríngia	69,0 (0-100)
Sospita IFI en pacient no neutropènic	7,8 (0-35,7)
Específic candidèmia/candidiasi invasiva en pacient no neutropènic	100 (100-100)
Sospita candidiasi esofàgica	100*
Específic candidúria asimptomàtica	0*
Sospita API	83,0 (40,5-100)
Sospita ABPA	100 (100-100)
Sospita candidèmia/candidiasi invasiva en pacient no neutropènic	100 (100-100)
Sospita IFI en pacient neutropènic	100 (100-100)
Específic API	100 (100-100)
Específic <i>Aspergillus</i> aïllat en secrecions respiratòries	0 (0-0)
Sospita meningitis criptocòccica	100*
Específic <i>Candida</i> aïllada en secrecions respiratòries	0*
Específic leishmaniosi visceral	100*

*Dades d'un únic pacient.

Tots els antifúngics van ser emprats en una de les seves indicacions recomanades i només els azoles van ser prescrits a una dosi inapropiada (Figura 10). El percentatge varia entre el 83,6% (IC del 95%: 40,5-100) del voriconazole, que es va pautar a dosis teòricament elevades, i el 0% (IC del 95%: 0-0) de l'itraconazole, pel qual sempre es van prescriure dosis baixes.

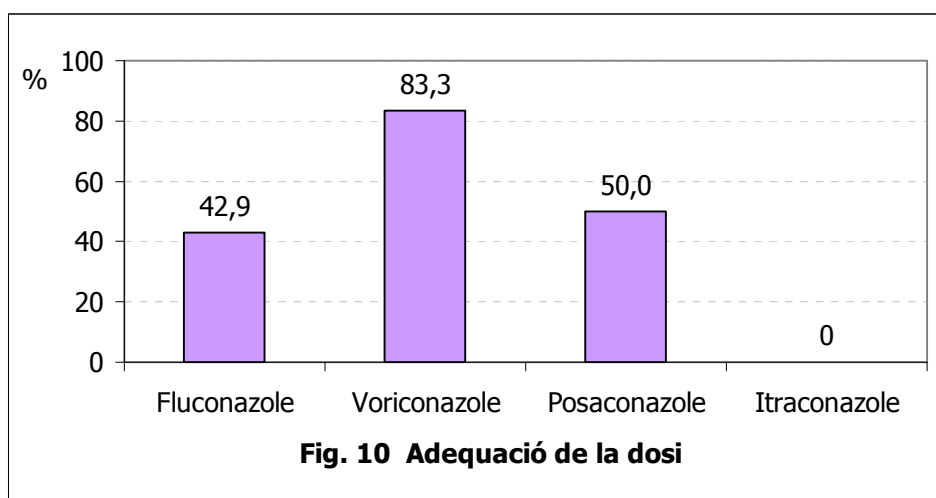


Fig. 10 Adequació de la dosi

5. Discussió

L'augment durant els darrers anys del nombre de pacients susceptibles de presentar una infecció oportunista i de la gravetat de la IFI s'acompanya, afortunadament, d'una major disponibilitat d'antifúngics d'ús sistèmic. Però l'ús adequat d'aquests fàrmacs és necessari per mantenir la seva eficiència i controlar la despesa que suposen. Els estudis d'utilització de medicaments (EUM) són l'eina que ens permet conèixer quina és la pràctica terapèutica habitual i detectar problemes relacionats amb la prescripció.

En el nostre estudi, els principals serveis on es prescriuen antifúngics, Hematologia, Medicina Interna i UCI, es corresponen amb els descrits habitualment a la bibliografia mèdica i amb les patologies de base que condicionen la susceptibilitat del malalt^{49,50,52}. Així doncs, més de la meitat dels pacients presentaven una neoplàstica hematològica, havien de ser sotmesos a TPH o tenien la sida. Però només el 35,1% dels pacients (IC 95%: 13,6-56,6) presentaven algun factor predisposant en el moment de la indicació del tractament antifúngic. Això s'explicaria, per una banda, pel fet que els factors considerats en l'estudi no incloïen factors de risc ben coneguts com, per exemple, la presència de catèters vasculars, l'estada prolongada a la UCI o la nutrició parenteral⁵. Per l'altra, els casos amb indicació de tractament profilàctic eren pacients amb patologies hematològiques que iniciaven tractament quimioteràpic i no presentaven neutropènia en el moment de l'avaluació, tot i que es preveia que en breu la desenvoluparien.

En el 61,7% dels pacients (IC del 95%: 37,5-85,8) hi havia una sospita clínica o bé radiològica de la localització del focus infecció. La resta de casos correspondrien al 25% (IC del 95%: 2,4-47,5) que van realitzar tractament profilàctic i a aquells pacients que presentaven febre com a única simptomatologia. En més de la meitat dels casos la localització del focus sospitós era la mucosa oral i l'esofàgica, per davant del focus respiratori (29,8%; IC del 95%: 4,1-55,6), fet que es correlaciona amb el major pes que

es dona als casos que van rebre fluconazole, tractament d'elecció en aquesta indicació.

Les troballes microbiològiques són un dels tres elements, junt amb els factors de l'hoste i les manifestacions clíniques, que defineixen el grau de certesa de la infecció fúngica⁵⁶, de manera que esperaríem que a la majoria de pacients se'ls practiqués un cultiu per tal de confirmar aquesta sospita. D'altra banda, cal recordar que els fongs formen part de la nostra flora habitual i el seu aïllament a partir de localitzacions habitualment colonitzades només donen suport al diagnòstic, no el proven. Tanmateix, en el nostre estudi només coneixem el percentatge de casos en els quals va créixer un fong, sent el més freqüent *Candida* spp., seguida d'*Aspergillus* spp. Tot i les diferències regionals que hi pot haver en la prevalença de les diferents espècies^{11,16} i la tendència temporal descrita a la bibliografia mèdica a un menor aïllament de *C. albicans* i *A. Fumigatus*, aquests han estat els més prevalents en la nostra mostra.

El 10,9% dels pacients (IC del 95%: 3,2-18,6) havien realitzat tractament antifúngic sistèmic durant els 30 dies previs a la prescripció que motiva la seva participació en l'estudi, principalment amb fluconazole. Aquest fet és rellevant, ja que també s'ha de tenir en compte a l'hora d'avaluar l'adequació del fàrmac seleccionat entre les diferents possibilitats per a cada indicació.

El fluconazole és considerat el fàrmac de primera línia en la profilaxi i el tractament de la infecció per *Candida* spp. Així doncs, no és d'estranyar que la seva prevalença d'ús se situés en el 65% en l'estudi pilot⁵⁵, similar al 69,6% descrit en un estudi alemany limitat a prescripcions realitzades a la UCI⁶¹. En la nostra sèrie, el percentatge, discretament superior, del 74,8% (IC del 95%: 60,7-88,9) ens anima a pensar que a l'HUVH es fa una selecció raonada del tractament antifúngic i no s'abusa dels fàrmacs més nous. El següent fàrmac en freqüència d'ús va ser el voriconazole (8,4%; IC del 95%: 1,9-14,9), tractament d'elecció de les infeccions per *Aspergillus* spp. L'amfotericina B liposomal se situa en el tercer lloc (7,6%; IC del 95%: 1,5-13,6) i desbanca a la formulació

convencional (0,8%; IC del 95%: 0-2,6), probablement per la seva millor tolerabilitat. El posaconazole (4,2%; IC del 95%: 0-8,4) i l'itraconazole (2,5%; IC del 95%: 0-5,7) comparteixen les mateixes indicacions però l'espectre d'activitat superior i la seva cinètica més favorable pot haver fet que els metges prescriptors es decantin pel primer²³. Per últim, l'anidulafungina representa el 1,7% dels casos (IC del 95%: 0-4,2) i ha estat l'única equinocandina avaluada. Aquesta nova família ha estat estudiada, principalment, en el tractament de les infeccions per *Candida* spp. i han demostrat un patró de sensibilitat idèntic. La caspofungina, pel fet de ser la més antiga, també compta entre les seves indicacions amb el tractament de l'API en pacients refractaris o intolerants a l'amfotericina B i/o itraconazole, alhora que totes les seves indicacions aprovades també inclouen pacients pediàtrics. Així doncs, pot sobtar que no hagi estat l'equinocandina més emprada. Cal recordar que l'anidulafungina té un perfil farmacocinètic més favorable: el seu menor metabolisme hepàtic fa que no requereixi d'ajustament de la dosi en pacients amb qualsevol grau d'insuficiència hepàtica i que, fins al moment, no s'hagin descrit interaccions significatives amb altres fàrmacs, incloent-hi els immunosupressors³⁸.

D'acord amb la importància de la prevenció i el tractament precoç en una malaltia de difícil diagnòstic i mal pronòstic, el tipus d'ús més habitual va ser l'empíric o anticipat (53,4%; IC del 95%: 28,6-78,1), seguit del profilàctic (25,0%; IC del 95%: 2,4-47,5) i en últim lloc el tractament específic de la IFI. A partir d'aquestes tres categories vam definir unes situacions clíniques, indicacions, coincidents amb la majoria de condicions per les quals la IDSA fa una recomanació. Com a curiositat, comentem que en un cas el tractament antifúngic es va indicar per tractar una malaltia parasitària, la leishmaniosi visceral, una de les indicacions aprovades de l'amfotericina B.

El 54,2% dels pacients (IC del 95%: 29,5-78,9) van rebre una única prescripció d'antifúngic durant l'ingrés hospitalari. El fet que entre els motius més freqüents de canvi de prescripció s'incloguin la conveniència i el pas de tractament profilàctic a empíric indiquen que habitualment el canvi únicament es referia a

la dosi o la via d'administració. Això es confirma pel fet que el 86,6% dels malalts (IC del 95%: 71,5-100) van rebre tractament sempre amb el mateix antifúngic. En el 0,8% dels casos (IC del 95%: 0-2,6) es va optar per la combinació de 2 antifúngics. Les baixes taxes d'èxit en pacients greument immunodeprimits i el potencial per utilitzar classes d'antifúngics amb mecanismes d'acció diferents han motivat un augment de l'interès per l'ús de teràpies combinades. Però, excepte en el cas de la combinació de l'amfotericina B convencional amb la flucitosina per al tractament de la meningitis criptocòccica, manquen dades d'assaigs clínics controlats per donar suport a l'ús rutinari de combinacions en la IFI⁶².

Després de la millora clínica (31,7%; IC del 95%: 9,0-54,4), el principal motiu per finalitzar el tractament antifúngic va ser l'alta hospitalària tot mantenint el mateix tractament (23,4%; IC del 95%: 3,4-43,3). Això s'explica per la llarga durada recomanada per al tractament de les IFI: com a exemple, 6-12 setmanes per l'API i 14 dies després del primer cultiu negatiu en la candidèmia^{23,25}. Destaca també el 10,8% d'èxits (IC del 95%: 0-25,7), inferior al descrit en altres estudis publicats^{2,14,15,17-19}. Es podria explicar pel fet que el nostre estudi recull dades de tots els antifúngics sistèmics prescrits en tota l'Àrea General i no en un servei concret. Inclou, per tant, pacients amb característiques molt diverses, mentre que la majoria d'estudis se centren en un subgrup concret de malalts: hematològics, sotmesos a TPH o crítics, amb un pitjor pronòstic vital.

A partir de la revisió d'altres estudis publicats^{43,50,51}, treballàvem amb la hipòtesi que la incidència de prescripcions inadequades d'antifúngics sistèmics en comparació a les recomanacions de la IDSA seria superior al 25%. Finalment, l'anàlisi realitzada situa aquesta incidència en el 28,3% (IC del 95%: 5,7-50,9), el que es pot considerar un resultat positiu en referència als treballs publicats, on s'estimava entre un 27-90%. Destaca la selecció apropiada del fàrmac del 100% (IC del 95%: 100-100); aquest fet es podria explicar pel suport donat pel servei de Malalties Infeccioses, ja que un expert supervisa el tractament

antimicrobià de tots els pacients oncohematològics. Quan la indicació i la selecció del fàrmac era correcta s'avaluava l'adequació de la dosi prescrita i la durada global del tractament antifúngic. Aquests són els aspectes amb un pitjor resultat: només el 51,2% de les dosis (IC del 95%: 21,8-80,6) i el 61,7% de les durades (IC del 95%: 32,6-90,7) seguien els criteris establerts per la IDSA.

El fet que el 100% de les indicacions (IC del 95%: 100-100) i selecció de fàrmacs en l'ús profilàctic hagin estat considerades apropiades reflecteix que aquesta indicació es reserva per al subgrup de pacients oncohematològics amb risc d'IFI alt i moderat i que el tractament indicat en aquestes situacions està protocol·litzat a l'HUVH.

Tot i que la selecció del fàrmac en el tractament empíric o anticipat és immillorable (100%; IC del 95%: 100-100), el fet que la seva indicació apropiada només arribi al 65,7% (IC del 95%: 32,4-98,9) mostra la dificultat existent per definir correctament la situació clínica de sospita d'IFI que permet predir la necessitat de tractament. Considerem que en molts casos el tractament antifúngic s'iniciava de forma prematura, en malalts sense factors de risc en els quals, davant d'un empitjorament clínic, s'hauria de pensar en altres causes més prevalents abans de sospitar una IFI. Això justificaria que només el 83,0% dels casos d'API (IC del 95%: 40,5-100) i el 7,8 dels de sospita d'IFI en pacients no neutropènics (IC del 95%: 0-35,7) es considerin ben indicats. D'altra banda, en el cas de la sospita de la candidiasi orofaríngia (69,0%; IC del 95%: 0-100) s'han considerat inadequats els casos d'afectació lleu en els quals s'ha optat pel tractament antifúngic sistèmic quan el de primera elecció és el tractament tòpic. Respecte a la selecció del fàrmac, d'entrada no sembla justificada la selecció de posaconazole en el tractament de sospita d'IFI, doncs no es considera un tractament adequat per cobrir de forma empírica la infecció per *Candida* spp. ni *Aspergillus* spp. En canvi, el seu espectre inclou les fusariosis, cromoblastomicosis i coccidioidomicosi en pacients refractaris/intolerants a altres tractament antifúngics, pel que també s'ha considerat una indicació adequada.

El pitjor resultat es troba a la indicació de tractament específic: només el 53,9% es va considerar apropiat (IC del 95%: 0-100). Això s'explica per la tendència a donar valor a l'aïllament de fongs a partir de mostres de focus que no són estèrils. La colonització de la via aèria amb espècies de *Candida* i *Aspergillus* i/o la contaminació de les secrecions respiratòries amb material orofaringi són molt freqüents, també en els pacients sotmesos a ventilació mecànica, però es considera que els mecanismes de defensa propis del pulmó ofereixen suficient resistència per evitar la invasió dels teixits. El fet que la pneumònia per *Candida* sigui una patologia extremadament infreqüent i la baixa especificitat de la troballa de *Candida* spp. en secrecions respiratòries implica que es consideri incorrecte iniciar tractament antifúngic segons únicament el resultat d'un cultiu del tracte respiratori. De la mateixa manera, la definició d'una API demostrada es basa en el resultat positiu a partir del cultiu del rentat broncoalveolar, aspiració transtoràcica percutània o biòpsia per videotoracoscòpia. També és molt comuna la presència de llevats en l'orina motiu pel qual el tractament de la candidiasi urinària asimptomàtica queda limitat únicament a pacients d'alt risc, com els neutropènics i pacients que han de ser sotmesos a manipulacions urològiques. En canvi, la selecció del fàrmac es va considerar sempre adequada, inclús en el cas que s'utilitza voriconazole per tractar una candidiasi invasiva, doncs el germen aïllat va ser una *C. glabrata*. La IDSA proposa com a tractament d'elecció una equinocandina però la resistència de *C. glabrata* és dosi dependent i també s'accepta la prescripció de voriconazole a dosis superiors a les habituals.

L'avaluació de l'adequació de la dosi és realment difícil de realitzar, principalment en el cas dels azoles, doncs les altres famílies d'antifúngics es prescriuen ajustades per pes. D'entrada, les dosis de càrrega es recomanen per l'administració endovenosa de fluconazole, voriconazole i itraconazole però no quan es donen per via oral. Per simplificar-ho només s'ha tingut en compte la dosi de manteniment. El percentatge d'adequació per fluconazole (42,9%; IC del 95%: 0-92,3) i posaconazole (50,0%; IC del 95%: 0-100) són baixos, i realment preocupant en el cas de l'itraconazole, doncs segons la nostra

classificació sempre es va prescriure una dosi inferior a la recomanada. No podem justificar aquest fet, però és possible que en la selecció de la dosi intervinguin altres factors (pes, tractaments concomitants...) que impliquin un ajustament personalitzat i que no vam recollir.

També l'avaluació de la durada del tractament és complexa. En aquest aspecte les guies no són concises per a moltes de les indicacions, donen intervals molt amplis o reconeixen que la durada del tractament empíric no està clarament definida. En el nostre treball, només el 23,2% dels casos (IC del 95%: 0-49,6) es va considerar inadequat. Aquesta dada s'ha d'interpretar amb cautela: d'una banda, el 15,1% (IC del 95%: 0-35,7) no es va considerar valorable perquè el pacient va finalitzar el tractament antifúngic a causa de l'èxitus. De l'altra, vam considerar com a apropiades les durades de tots aquells pacients que mantenien el tractament a l'alta i continuaven el seu seguiment a consultes externes, tot i que desconeixem la data de finalització real del tractament.

Entre les principals limitacions d'aquest estudi destaquen les secundàries al propi disseny i a la patologia que condiona la indicació del tractament. Per realitzar correctament un EUM cal disposar d'uns criteris ben definits que permetin identificar la situació clínica en la qual està indicat el tractament. Malauradament, aquest no és el cas dels antifúngics sistèmics: són tan diversos els factors que condionen la indicació del tractament i la selecció del fàrmac adequat (patologia de base, antecedents d'infecció fúngica, factors predisposants, tractaments concomitants, antecedents d'ús d'antifúngics, resultats de cultius i de tècniques de diagnòstic precoç, tractaments i manipulacions a les quals s'ha de sotmetre en un futur el malalt...) que resulta difícil sistematitzar totes les situacions possibles per obtenir un algoritme de tractament. A aquest context desfavorable s'afegeix, a més a més, el fet que, mentre que la majoria d'EUM publicats es limiten a una única indicació, servei hospitalari o fàrmac, en el nostre cas es tracta d'un estudi de prescripció-indicació de tots els antifúngics sistèmics disponibles a l'hospital. Això implica una gran variabilitat respecte el tipus de pacient inclòs, els seus factors de risc i

patologia de base, els serveis hospitalaris que realitzen la prescripció i el germen que es pretén cobrir amb el tractament profilàctic i empíric o anticipat, difícil de controlar, tant a la pràctica clínica com a la recerca, per a qualsevol que no sigui un expert en IFI.

A l'hora d'avaluar l'adequació de l'ús dels antifúngics sistèmics s'ha fet palesa la manca d'informació, variables que no es van considerar durant la recollida de dades i que haurien facilitat aquesta classificació: conèixer més detalladament la patologia basal dels pacients i els antecedents d'infecció fúngica, el tractament concomitant, altres factors de risc coneguts, una millor definició de la sospita clínica, conèixer quan s'obté el resultat de proves de diagnòstic precoç... A més a més, el fet de no disposar d'un algoritme que permeti predir de forma eficaç la indicació de tractament antifúngic comporta que l'avaluació de l'adequació realitzada no sigui totalment objectiva i sí, probablement, esbiaixada. En tot els casos hem valorat la prescripció de la forma més positiva possible, cercant tots els arguments disponibles per poder justificar la decisió del metge prescriptor.

Però, probablement, la major limitació vingui donada pel fet que el nostre treball és un subestudi. La recollida d'aquests 40 casos forma part d'un projecte nacional dissenyat per descriure les diferents característiques de la utilització dels antifúngics sistèmics amb una confiança del 95% i una precisió adequada ($\pm 5,7\%$). La necessitat de limitar el nombre de casos a recollir de fluconazole per obtenir informació sobre els altres antifúngics menys prevalents ens va obligar a ponderar la mostra. Aquest fet condiona que la precisió de les nostres estimacions sigui molt petita, i encara més quan fem una anàlisi per subgrups: ens porta a calcular intervals de confiança tan amplis, sovint del 0 al 100%, que resulta impossible arribar a qualsevol tipus de conclusió. Així doncs, tots els resultats d'aquest estudi han de ser interpretats amb cautela; conèixer amb precisió l'ús real que es fa dels antifúngics sistèmics a l'HUVH implicaria una mida de la mostra molt més gran i un període d'observació molt superior si es vol obtenir informació sobre els antifúngics més nous.

6. Conclusions

- El principal servei on es van prescriure antifúngics sistèmics va ser Hematologia, amb un 31,7% dels pacients (IC del 95%: 9,0-54,4), seguit de Medicina Interna i UCI. De forma congruent, les principals patologies basals van ser les neoplàsies hematològiques (23,4%; IC del 95%: 3,4-43,3), les malalties infeccioses i el TPH. El 35,1% dels pacients (IC del 95%: 13,6-56,6) presentaven algun dels factors predisposants considerats per a la IFI.
- El fluconazole (74,8%; IC del 95%: 60,7-88,9) i el voriconazole (8,4%; IC del 95%: 1,9-14,9) van ser els antifúngics més emprats, fet que suggereix que al nostre hospital es fa una prescripció raonada d'aquests fàrmacs.
- L'ús més habitual dels antifúngics va ser l'empíric-anticipat (53,4%; IC del 95%: 28,6-78,1), seguit de l'ús profilàctic i l'específic.
- La indicació més freqüent va ser la profilaxi de la IFI en pacients amb neoplàsies hematològiques (25,0%; IC del 95%: 2,4-47,5), seguida de la sospita de la candidiasi orofaríngia (24,1%; IC del 95%: 1,6-46,7) i la sospita de la IFI (10,8%; IC del 95%: 0-25,7). La principal indicació de tractament específic va ser la candidiasi i candidèmia invasiva (9,2%; IC del 95%: 0-23,9).
- El 86,6% dels pacients (IC del 95%: 71,5-100) van rebre tractament amb un únic antifúngic durant tot el període d'ingrés hospitalari.
- Els principals motius per finalitzar el seguiment del pacient van ser la seva millora clínica i finalització del tractament antifúngic (31,7%; IC del 95%: 9,0-54,4) i l'alta hospitalària mantenint el mateix tractament (23,4%; IC del 95%: 3,4-43,3).
- La valoració de la indicació de tractament antifúngic sistèmic segons les guies de la IDSA es va considerar adequada en el 71,7% dels pacients (IC del 95%: 49,1-94,3) i la selecció de l'antifúngic en el 100% (IC del 95%: 100-100). Es considera un resultat positiu, no així la prevalença de selecció de dosi i durada adequades, del 51,2% (IC del 95%: 21,8-80,6) i 61,7% (IC del 95%: 32,6-90,7) respectivament.
- El tractament profilàctic es va considerar ben indicat en tots els casos (100%; IC del 95%: 100-100). La baixa prevalença d'indicació apropiada pel tractament

empíric o anticipat (65,7%; IC del 95%: 32,4-98,9) i específic (53,9%; IC del 95%: 0-100) reflecteix la dificultat per identificar la situació clínica en la qual està recomanat el tractament antifúngic.

- Aquests resultats s'han d'interpretar amb cautela donada la seva escassa precisió i la dificultat per valorar la situació clínica que condiciona la prescripció d'un antifúngic.

7. Bibliografia

1. Auberger J, Lass-Flörl C, Ulmer H, Nogler-Semenitz E, Clausen J, Gunsilius E, et al. Significant alterations in the epidemiology and treatment outcome of invasive fungal infections in patients with hematological malignancies. *Int J Hematol.* 2008 Dec;88(5):508-15.
2. Pagano L, Caira M, Nosari A, Van Lint MT, Candoni A, Offidani M, et al. Fungal infections in recipients of hematopoietic stem cell transplants: Results of the SEIFEM B-2004 study--Sorveglianza Epidemiologica Infezioni Fungine Nelle Emopatie Maligne. *Clin Infect Dis.* 2007 Nov 1;45(9):1161-70.
3. Pappas PG, Alexander BD, Andes DR, Hadley S, Kauffman CA, Freifeld A, et al. Invasive fungal infections among organ transplant recipients: Results of the Transplant-Associated Infection Surveillance Network (TRANSNET). *Clin Infect Dis.* 2010 Apr 15;50(8):1101-11.
4. Nucci M, Marr KA. Emerging fungal diseases. *Clin Infect Dis.* 2005 Aug 15;41(4):521-6.
5. Pfaller M, Pappas PG, Wingard JR. Invasive fungal pathogens: Current epidemiological trends. *Clin Infect Dis.* 2006;43:S3-14.
6. Segal BH, Kwon-Chung J, Walsh TJ, Klein BS, Battiwalla M, Almyroudis NG, et al. Immunotherapy for fungal infections. *Clin Infect Dis.* 2006 Feb 15;42(4):507-15.

7. Upton A, Kirby KA, Carpenter P, Boeckh M, Marr KA. Invasive aspergillosis following hematopoietic cell transplantation: Outcomes and prognostic factors associated with mortality. *Clin Infect Dis*. 2007 Feb 15;44(4):531-40.
8. Shao PL, Huang LM, Hsueh PR. Recent advances and challenges in the treatment of invasive fungal infections. *Int J Antimicrob Agents*. 2007 Dec;30(6):487-95.
9. Barnes PD, Marr KA. Risks, diagnosis and outcomes of invasive fungal infections in haematopoietic stem cell transplant recipients. *Br J Haematol*. 2007 Nov;139(4):519-31.
10. Maschmeyer G, Haas A. The epidemiology and treatment of infections in cancer patients. *Int J Antimicrob Agents*. 2008 Mar;31(3):193-7.
11. Pfaller MA, Diekema DJ. Epidemiology of invasive candidiasis: A persistent public health problem. *Clin Microbiol Rev*. 2007 Jan;20(1):133-63.
12. Chandrasekar P. Invasive mold infections: Recent advances in management approaches. *Leuk Lymphoma*. 2009 May;50(5):703-15.
13. Chamilos G, Luna M, Lewis RE, Bodey GP, Chemaly R, Tarrand JJ, et al. Invasive fungal infections in patients with hematologic malignancies in a tertiary care cancer center: An autopsy study over a 15-year period (1989-2003). *Haematologica*. 2006 Jul;91(7):986-9.
14. Bedini A, Venturelli C, Mussini C, Guaraldi G, Codeluppi M, Borghi V, et al. Epidemiology of candidaemia and antifungal susceptibility patterns in an Italian tertiary-care hospital. *Clin Microbiol Infect*. 2006 Jan;12(1):75-80.
15. Alonso-Valle H, Acha O, García-Palomo JD, Farinas-Álvarez C, Fernández-Mazarrasa C, Farinas MC. Candidemia in a tertiary care hospital: Epidemiology and factors influencing mortality. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2003 Apr;22(4):254-7.

16. Holley A, Dulhunty J, Blot S, Lipman J, Lobo S, Dancer C, et al. Temporal trends, risk factors and outcomes in albicans and non-albicans candidaemia: An international epidemiological study in four multidisciplinary intensive care units. *Int J Antimicrob Agents*. 2009 Jun;33(6):554.e1-7.
17. Dimopoulos G, Ntziora F, Rachiotis G, Armaganidis A, Falagas ME. Candida albicans versus non-albicans intensive care unit-acquired bloodstream infections: Differences in risk factors and outcome. *Anesth Analg*. 2008 Feb;106(2):523-9.
18. Cordonnier C, Ribaud P, Herbrecht R, Milpied N, Valteau-Couanet D, Morgan C, et al. Prognostic factors for death due to invasive aspergillosis after hematopoietic stem cell transplantation: A 1-year retrospective study of consecutive patients at French transplantation centers. *Clin Infect Dis*. 2006 Apr 1;42(7):955-63.
19. Kontoyiannis DP, Marr KA, Park BJ, Alexander BD, Anaissie EJ, Walsh TJ, et al. Prospective surveillance for invasive fungal infections in hematopoietic stem cell transplant recipients, 2001-2006: Overview of the Transplant-Associated Infection Surveillance Network (TRANSNET) Database. *Clin Infect Dis*. 2010 Apr 15;50(8):1091-100.
20. 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 Aug;91(8):1068-75.
21. Chandrasekar P. Diagnostic challenges and recent advances in the early management of invasive fungal infections. *Eur J Haematol*. 2010 Apr;84(4):281-90.
22. Rueping MJ, Vehreschild JJ, Cornely OA. Invasive candidiasis and candidemia: From current opinions to future perspectives. *Expert Opin Investig Drugs*. 2009 Jun;18(6):735-48.

23. Pappas PG, Kauffman CA, Andes D, Benjamin DK, Jr, Calandra TF, Edwards JE, Jr, et al. Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2009 Mar 1;48(5):503-35.

24. Cornely OA, Bohme A, Buchheidt D, Einsele H, Heinz WJ, Karthaus M, et al. Primary prophylaxis of invasive fungal infections in patients with hematologic malignancies. recommendations of the Infectious Diseases Working Party of the German Society for Haematology and Oncology. *Haematologica*. 2009 Jan;94(1):113-22.

25. Walsh TJ, Anaissie EJ, Denning DW, Herbrecht R, Kontoyiannis DP, Marr KA, et al. Treatment of aspergillosis: Clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2008 Feb 1;46(3):327-60.

26. De la Cámara R, Mensa J, Carreras E, Cuenca Estrella M, García Rodríguez JA, Gobernado M, et al. Profilaxis antifúngica en pacientes oncohematológicos: revisión de la bibliografía médica y recomendaciones. *Med Clin (Barc)*. 2010 Feb 20;134(5):222-33.

27. Pongas GN, Lewis RE, Samonis G, Kontoyiannis DP. Voriconazole-associated zygomycosis: A significant consequence of evolving antifungal prophylaxis and immunosuppression practices? *Clin Microbiol Infect*. 2009 Oct;15 Suppl 5:93-7.

28. Bassetti M, Ansaldi F, Nicolini L, Malfatto E, Molinari MP, Mussap M, et al. Incidence of candidaemia and relationship with fluconazole use in an intensive care unit. *J Antimicrob Chemother*. 2009 Sep;64(3):625-9.

29. Bitar D, Van Cauteren D, Lanternier F, Dannaoui E, Che D, Dromer F, et al. Increasing incidence of zygomycosis (mucormycosis), France, 1997-2006. *Emerg Infect Dis*. 2009 Sep;15(9):1395-401.

30. Pathak A, Pien FD, Carvalho L. Amphotericin B use in a community hospital, with special emphasis on side effects. *Clin Infect Dis*. 1998 Feb;26(2):334-8.

31. Vardakas KZ, Michalopoulos A, Falagas ME. Fluconazole versus itraconazole for antifungal prophylaxis in neutropenic patients with haematological malignancies: a meta-analysis of randomised-controlled trials. *Br J Haematol.* 2005 Oct;131(1):22-8.
32. Barone JA, Koh JG, Bierman RH, Colaizzi JL, Swanson KA, Gaffar MC, et al. Food interaction and steady-state pharmacokinetics of itraconazole capsules in healthy male volunteers. *Antimicrob Agents Chemother.* 1993 Apr;37(4):778-84.
33. Barrett JP, Vardulaki KA, Conlon C, Cooke J, Daza-Ramirez P, Evans EG, et al. A systematic review of the antifungal effectiveness and tolerability of amphotericin B formulations. *Clin Ther.* 2003 May;25(5):1295-320.
34. Hamill RJ, Sobel JD, El-Sadr W, Johnson PC, Graybill JR, Javaly K, et al. Comparison of 2 doses of liposomal amphotericin B and conventional amphotericin B deoxycholate for treatment of AIDS-associated acute cryptococcal meningitis: a randomized, double-blind clinical trial of efficacy and safety. *Clin Infect Dis.* 2010 Jul 15;51(2):225-32.
35. Saliba F, Dupont B. Renal impairment and amphotericin B formulations in patients with invasive fungal infections. *Med Mycol.* 2008 Mar;46(2):97-112.
36. 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 Aug 8;347(6):408-15.
37. Hachem RY, Langston AA, Graybill JR, Perfect JR, Pedicone LD, Patino H, et al. Posaconazole as salvage treatment of invasive fungal infections in patients with underlying renal impairment. *J Antimicrob Chemother.* 2008 Dec;62(6):1386-91.
38. Sucher AJ, Chahine EB, Balcer HE. Echinocandins: The newest class of antifungals. *Ann Pharmacother.* 2009 Oct;43(10):1647-57.

39. 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 Dec 19;347(25):2020-9.

40. Reboli AC, Rotstein C, Pappas PG, Chapman SW, Kett DH, Kumar D, et al. Anidulafungin versus fluconazole for invasive candidiasis. *N Engl J Med*. 2007 Jun 14;356(24):2472-82.

41. Kuse ER, Chetchotisakd P, da Cunha CA, Ruhnke M, Barrios C, Raghunadharao D, et al. Micafungin versus liposomal amphotericin B for candidaemia and invasive candidosis: a phase III randomised double-blind trial. *Lancet*. 2007 May 5;369(9572):1519-27.

42. Kim A, Nicolau DP, Kuti JL. Hospital costs and outcomes among intravenous antifungal therapies for patients with invasive aspergillosis in the United States. *Mycoses*. 2010 Jun 14.

43. Zilberberg MD, Kollef MH, Arnold H, Labelle A, Micek ST, Kothari S, et al. Inappropriate empiric antifungal therapy for candidemia in the ICU and hospital resource utilization: a retrospective cohort study. *BMC Infect Dis*. 2010 Jun 3;10:150.

44. Mensa J, De La Cámara R, Carreras E, Cuenca Estrella M, García Rodríguez JA, Gobernado M, et al. Tratamiento de las infecciones fúngicas en pacientes con neoplasias hematológicas. *Med Clin (Barc)*. 2009 Apr 11;132(13):507-21.

45. Pachón J, Cisneros JM, Collado-Romacho AR, Lomas-Cabezas JM, Lozano de León-Naranjo F, Parra-Ruiz J, et al. Tratamiento de las infecciones fúngicas invasoras. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2006 Apr;24(4):254-63.

46. Gavalda J, Ruiz I. Recomendaciones para el tratamiento de la infección fúngica invasiva. Infección fúngica invasiva por *Candida* spp. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2003 Nov;21(9):498-508.

47. Pappas PG, Rex JH, Sobel JD, Filler SG, Dismukes WE, Walsh TJ, et al. Guidelines for treatment of candidiasis. *Clin Infect Dis*. 2004 Jan 15;38(2):161-89.
48. Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO), Bohme A, Ruhnke M, Buchheidt D, Cornely OA, Einsele H, et al. Treatment of invasive fungal infections in cancer patients--recommendations of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO). *Ann Hematol*. 2009 Feb;88(2):97-110.
49. Casajús MP, Carcelén J, Agustín MJ, Horna O, Villar I, Rabanaque-Hernández MJ. Utilización de antifúngicos en un hospital de referencia. *Aten Farm*. 2007;9(1):25-33.
50. Garey KW, Pai MP, Suda KJ, Turpin RS, Rege MD, Mingo DE, et al. Inadequacy of fluconazole dosing in patients with candidemia based on Infectious Diseases Society of America (IDSA) guidelines. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2007 Aug;16(8):919-27.
51. Horn D, Neofytos D, Fishman J, Steinbach W, Anaisie E, Marr KA, et al. Use of the PATH alliance database to measure adherence to IDSA guidelines for the therapy of candidemia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2007 Dec;26(12):907-14.
52. Chandwani S, Wentworth C, Burke TA, Patterson TF. Utilization and dosage pattern of echinocandins for treatment of fungal infections in US hospital practice. *Curr Med Res Opin*. 2009 Feb;25(2):385-93.
53. Natsch S, Steeghs MH, Hekster YA, Meis JF, van der Meer JW, Kullberg BJ. Use of fluconazole in daily practice: Still room for improvement. *J Antimicrob Chemother*. 2001 Aug;48(2):303-10.
54. Arnold HM, Micek ST, Shorr AF, Zilberberg MD, Labelle AJ, Kothari S, et al. Hospital resource utilization and costs of inappropriate treatment of candidemia. *Pharmacotherapy*. 2010 Apr;30(4):361-8.

55. Alonso S, Arribi A, Vergas J, Martín MC, Arce B, Terleira A, et al. Estudio piloto de utilización de antifúngicos sistémicos en el Hospital Clínico San Carlos. Propuesta de un método de estudio. *Rev Esp Quimioter*. 2009 Sep;22(3):127-34.
56. Ascioğlu S, Rex JH, de Pauw B, Bennett JE, Bille J, Crokaert F, et al. Defining opportunistic invasive fungal infections in immunocompromised patients with cancer and hematopoietic stem cell transplants: an international consensus. *Clin Infect Dis*. 2002 Jan 1;34(1):7-14.
57. Saag MS, Graybill RJ, Larsen RA, Pappas PG, Perfect JR, Powderly WG, et al. Practice guidelines for the management of cryptococcal disease. Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2000 Apr;30(4):710-8.
58. Perfect JR, Dismukes WE, Dromer F, Goldman DL, Graybill JR, Hamill RJ, et al. Clinical practice guidelines for the management of cryptococcal disease: 2010 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2010 Feb 1;50(3):291-322.
59. Bohme A, Ruhnke M, Buchheidt D, Karthaus M, Einsele H, Guth S, et al. Treatment of fungal infections in hematology and oncology--guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO). *Ann Hematol*. 2003 Oct;82 Suppl 2:S133-40.
60. Cornely OA, Bohme A, Buchheidt D, Glasmacher A, Kahl C, Karthaus M, et al. Prophylaxis of invasive fungal infections in patients with hematological malignancies and solid tumors--guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO). *Ann Hematol*. 2003 Oct;82 Suppl 2:S186-200.
61. Meyer E, Schwab F, Gastmeier P, Ruden H, Heininger A. Antifungal use in intensive care units. *J Antimicrob Chemother*. 2007 Sep;60(3):619-24.

62. Wilson DT, Drew RH, Perfect JR. Antifungal therapy for invasive fungal diseases in allogeneic stem cell transplant recipients: an update. *Mycopathologia*. 2009 Dec;168(6):313-27.