

**ESTUDIO DE PRESCRIPCION – INDICACION DE CASPOFUNGINA PARA  
PACIENTES ADULTOS ONCOLOGICOS HOSPITALIZADOS EN EL INSTITUTO  
NACIONAL DE CANCEROLOGIA EN EL PRIMER SEMESTRE 2014**

**LUPE ADELAIDA PINILLA ORTEGA**  
lupinilla@udca.edu.co

**UNIVERSIDAD DE CIENCIAS APLICADAS Y AMBIENTALES - U.D.C.A**  
**VICERRECTORIA DE INVESTIGACIONES**  
**FACULTAD DE CIENCIA Y TECNOLOGIA**  
**PROGRAMA QUIMICA FARMACEUTICA**  
**BOGOTÁ**  
**2015**

**ESTUDIO DE PRESCRIPCION – INDICACION DE CASPOFUNGINA PARA  
PACIENTES ADULTOS ONCOLOGICOS HOSPITALIZADOS EN EL INSTITUTO  
NACIONAL DE CANCEROLOGIA EN EL PRIMER SEMESTRE 2014.**

**LUPE ADELAIDA PINILLA ORTEGA**

**Trabajo de Grado para optar el título de Químico Farmacéutico**

**Director:**

**Juan Pablo Osorio Niño Químico Farmacéutico  
Jefe del Servicio Farmacéutico INC - Msc Atención Farmacéutica**

**UNIVERSIDAD DE CIENCIAS APLICADAS Y AMBIENTALES - U.D.C.A  
VICERRECTORIA DE INVESTIGACIONES  
FACULTAD DE CIENCIA Y TECNOLOGÍA  
PROGRAMA QUIMICA FARMACÉUTICA  
BOGOTÁ  
2015**

**Nota de aceptación:**

---

---

---

---

---

---

**Firma del presidente del jurado**

---

---

**Firma del jurado**

## **AGRADECIMIENTOS**

Agradezco a Dios por permitir cumplir mis propósitos y por llevar a cabo mi proyecto de vida. También quiero agradecer a mis padres por su constante apoyo y darme la oportunidad de continuar con mis estudios y poder llegar a ser una profesional.

Agradezco a la Universidad de Ciencias Aplicadas y Ambientales por los conocimientos transmitidos y a todas las personas que participaron en el desarrollo de este proyecto, en especial al jefe del servicio farmacéutico, docente Juan Pablo Osorio quien nos dio la oportunidad de investigar desde la farmacia, por su colaboración para realizar este estudio y por darnos la experiencia académica, al compartir con todo el personal tanto administrativo como asistencial que trabaja en el Instituto Nacional de Cancerología.

## TABLA DE CONTENIDO

LISTA DE TABLAS .....	7
LISTA DE GRAFICAS .....	8
GLOSARIO .....	9
INTRODUCCION .....	11
JUSTIFICACION .....	12
2.1 MARCO LEGAL .....	13
2.2 MARCO INSTITUCIONAL .....	13
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN .....	14
4. MARCO TEORICO .....	15
4.1 Generalidades de la Caspofungina .....	16
4.1.1 Mecanismo de acción .....	16
4.1.2 Farmacodinamia y farmacocinética .....	17
4.2 Posología y forma de administración .....	18
4.3 Microorganismos sensibles a caspofungina.....	18
4.4 Indicaciones Clínicas .....	18
4.5 Reacciones Adversas Asociadas a la Caspofungina .....	18
4.6 Mecanismos de Resistencia a Caspofungina.....	19
4.7 Estudio de Utilización de Medicamentos.....	19
4.8 Clasificación .....	20
5. OBJETIVOS .....	22
5.1 Objetivos Generales.....	22
5.2 Objetivos Específicos .....	22
6. DISEÑO METODOLOGICO .....	23
6.1 Población y Muestra.....	23
6.1.1 Muestra .....	23
6.1.2 Recolección de Datos: .....	23
6.1.3 FASE I: IDENTIFICACIÓN DE PACIENTES ADULTOS HOSPITALIZADOS TRATADOS CON CASPOFUNGINA.....	23
6.1.4. Criterios de inclusión: .....	24
6.1.5 Criterios de exclusión: .....	24
6.2 Caracterización de la Población a la Cual se Prescribe la Caspofungina .....	25
6.2.1 Descripción de los Servicios en los Cuales se Prescribe la caspofungina	25

6.3 Validación del uso de la caspofungina con los lineamientos establecidos en las guías clínicas internacionales (IDSA), adoptados a las guías de neutropenia febril del Instituto Nacional de Cancerología.....	25
6.4 MATERIALES.....	26
6.5 ASPECTOS ETICOS.....	26
7. RESULTADOS.....	26
8. RESULTADOS.....	27
8.1 ASPECTOS SOCIODEMOGRÁFICOS.....	27
8.2 DATOS CLÍNICOS.....	29
8.3 DATOS FARMACOLÓGICOS EN LA PRESCRIPCIÓN.....	30
9. DISCUSIÓN DE RESULTADOS.....	40
10. CONCLUSIONES.....	42
11. RECOMENDACIONES.....	43
12. IMPACTO ESPERADO.....	44
13. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	45
14. ANEXOS.....	48

## LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Antifúngicos mecanismo de acción, espectro de actividad y resistencia para tratamiento de infecciones fúngicas sistémicas.....	15
Tabla 2. Tabla de variables del estudio.....	24
Tabla 3. Población en relación de dosis y frecuencia.....	31
Tabla 4. Galactomanano solicitada durante la hospitalización.....	34
Tabla 5. Galactomanano con Resultado Negativo.....	35
Tabla 6. Diagnósticos y número de pacientes.....	36
Tabla 7. Días de tratamiento.....	37
Tabla 8. Resultado microbiológico con prescripción de Caspofungina y días tratamiento.....	38
Tabla 9. Recolección de datos.....	45

## LISTA DE GRAFICAS

Grafica 1. Estructura química de la Caspofungina.....	16
Grafica 2. Mecanismos de acción de la caspofungina.....	17
Grafica 3. Caracterización de género.....	27
Grafica 4. Clasificación de los pacientes según edad.....	28
Grafica 5. Caracterización de la población de acuerdo al CIE10 de ingreso.....	29
Grafica 6. Clasificación de especialidad que prescribe caspofungina.....	30
Grafica 7. Población con interconsulta por parte del servicio de infectología.....	31
Grafica 8. Clasificación de neutropenia de la población de estudio.....	32
Grafica 9. Solicitud de Galactomanano en la población de estudio.....	33
Grafica 10. Resultados del galactomanano.....	35



## GLOSARIO

**Fiebre:** Se define como la *temperatura oral de 38°C* sostenida durante una hora o una sola toma de  $\geq 38,3^{\circ}\text{C}$ .

**Neutropenia:** Se define como el recuento absoluto de neutrófilos (RAN) menor de 500/ $\mu\text{l}$  o menor de 1.000 que en las próximas 48 horas tiendan a disminuir por debajo de 500; según la Organización Mundial de la Salud, se clasifica en leve: entre 1.000 y 500 neutrófilos/ $\mu\text{l}$ ; moderada entre 499 y 100; grave o profunda cuando el RAN es menor de 99 neutrófilos/ $\mu\text{l}$ .

**Trombocitopenia:** Es la disminución en el número de plaquetas circulantes en el torrente sanguíneo por debajo de los niveles normales. Las plaquetas son producidas por los megacariocitos de la médula ósea y son necesarias para la coagulación de la sangre. Un recuento de plaquetas normal oscila entre 150.000 y 400.000 plaquetas por milímetro cúbico de sangre. En los casos graves de trombocitopenia, el recuento de plaquetas puede aproximarse a cero.

**Infección fúngica:** Cualquier proceso inflamatorio producido por hongos y levaduras. La mayoría de las infecciones fúngicas son superficiales y leves, aunque persistentes y difíciles de erradicar.

**Sepsis:** Es un conjunto de situaciones clínicas provocadas por la respuesta sistémica del organismo ante una infección localizada (de origen bacteriano, viral, fúngico o parasitario). La sepsis conlleva un deterioro progresivo de las funciones orgánicas que puede llegar a causar la muerte. Estos efectos son el resultado de una respuesta inmunitaria exagerada a la infección o al trauma.

**Candidemia:** Se define como el aislamiento en hemocultivo de especies de *Cándida*. Clínicamente la candidemia se manifiesta como sepsis grave de origen nosocomial.

**Aspergilosis:** Es una infección micótica causada por *Aspergillus*, una familia de hongos.

**Leucemia mieloide aguda (LMA):** Es la proliferación anormal que invade progresivamente la médula ósea interfiriendo la producción de células normales de la sangre, lo que origina insuficiencia medular e infiltra tejidos extra medulares. Es el tipo más común de leucemia aguda en adultos

**Síndrome Mielodisplásico (SMD):** son un grupo de enfermedades caracterizadas por la producción anormal de células sanguíneas por la médula ósea. La médula ósea sana produce células sanguíneas inmaduras – denominadas blastos – que luego se desarrollan, dando lugar a glóbulos rojos, glóbulos blancos y plaquetas. El SMD interrumpe este proceso normal, de manera que la médula ósea está hiperactiva, produciendo muchas células inmaduras. Sin embargo, estos blastos no se desarrollan plenamente formando células sanguíneas maduras. Como consecuencia de ello, los pacientes con SMD tienen menos células sanguíneas maduras y las que tienen pueden ser anormales y no funcionar adecuadamente.

**MICOSIS:** Son enfermedades producidas por hongos microscópicos, que se multiplican en la superficie de la piel y en los órganos. Requieren un tratamiento largo y las recaídas son frecuentes.

**TCMH:** Trasplante células hematopoyéticas.

**EUM:** Estudios de utilización de medicamentos.

**RAN:** Recuento absoluto de neutrófilos

**TACAR:** Tomografía axial computarizada de alta resolución

**GUIAS IDSA:** Asociación de Enfermedades Infecciosas de América (Infectious Diseases Society of America-IDSA).

**TPH:** Trasplante hematológico alogénico

**TAFE:** Terapia antifúngica empírica

**TAFA:** Terapia antifúngica anticipada

## INTRODUCCION

El incremento en las infecciones causadas por la candidiasis invasiva se considera una de las mayores complicaciones asociada con la morbilidad y mortalidad de los pacientes con malignidades hematológicas, sobre todo en pacientes con factores de riesgo como neutropenia y en tratamientos de quimioterapia. En algunos casos, el diagnóstico de ingreso, evolución clínica, imágenes diagnósticas, biopsias y cultivos microbiológicos, no son suficientes para definir una patología infecciosa lo cual puede representar una complicación a nivel hospitalario <sup>(1)</sup>. Una de las herramientas de ayuda clínica para el diagnóstico de la candidiasis invasiva es el determinar la presencia de antígenos mediante la prueba diagnóstica del Galactomanano, prueba que sirve como guía para el diagnóstico de la infección sobre todo en aquellos pacientes con alto riesgo <sup>(2)</sup>.

De acuerdo a las recomendaciones de la Asociación de Enfermedades Infecciosas de América (Infectious Diseases Society of America- IDSA), se realiza este estudio de tipo descriptivo, observacional, retrospectivo para identificar las conductas de prescripción-indicación de caspofungina en infecciones micóticas invasivas en pacientes adultos hospitalizados en el Instituto Nacional de Cancerología (INC) durante el primer semestre del año 2014 <sup>(3)</sup>.

Este documento tiene como marco de referencia: la guía IDSA, guía de Neutropenia Febril del Instituto Nacional de Cancerología y la política de uso racional de antimicrobianos del INC ( Resolución 00576/2014), las cuales brindan recomendaciones generales sobre el diagnóstico y tratamiento de las infecciones micóticas en pacientes oncológicos con neutropenia febril. Por medio de la resolución 00576/2014 se establecen estrategias para la prescripción y el uso adecuado de los antimicrobianos, evitar la resistencia antimicrobiana y reducir infecciones asociadas al cuidado de la salud <sup>(4)</sup>.

De esta manera se proponen medidas de seguimiento y monitorización por parte del Químico Farmacéutico para optimizar el uso de los antimicrobianos establecidos, con el fin de ofrecer tratamientos más seguros y efectivos para los pacientes con cáncer y/o inmunosuprimidos, con trasplante, etc y manejar los posibles riesgos clínicos que se puedan generar durante el tratamiento.

El estudio se realizó a partir de la revisión de historias clínicas en el sistema SAP de los pacientes que se le prescribió el medicamento de caspofungina en el servicio farmacéutico en el periodo de enero a junio de 2014 para la recolección de datos y tabulación de las variables determinadas por el estudio.

## JUSTIFICACION

La Organización Mundial de la Salud (OMS) definió que los EUM (Estudios de utilización de medicamentos) tienen como objetivo de análisis: "la comercialización, distribución, prescripción y uso de medicamentos en una sociedad, con acento especial sobre las consecuencias médicas, sociales y económicas resultantes" <sup>(5)</sup>. Sin embargo, los EUM además de conseguir una práctica terapéutica óptima, tienen otros objetivos como: descripción de la utilización de los medicamentos, valoración cualitativa de los datos obtenidos para identificar posibles problemas; e intervención sobre los problemas identificados <sup>(6)</sup>.

El Instituto Nacional de Cancerología es una entidad del estado que trabaja por el control integral del cáncer a través de la atención de pacientes oncológicos, la investigación, la formación de talento humano y el desarrollo de acciones en salud pública.<sup>6</sup> Los servicios que ofrece son especializados en oncología y por ser de orden nacional, cuenta con los servicios de hematología, oncología, unidad de cuidados intensivos, servicio GAICA (urgencia) entre otros <sup>(7)</sup>.

La Caspofungina pertenece al grupo farmacológico de las equinocandinas su mecanismo de acción radica en la inhibición de la 1-3  $\beta$  glucanosintetasa, enzima responsable de formar polímeros de glucano, esenciales para la estructura de la pared fúngica <sup>(8)</sup>. Este antifúngico, se encuentra incluido en las guías (IDSA) de práctica clínica como tratamiento empírico y en los protocolos de manejo de neutropenia febril, diseñados por el grupo de Infectología del Instituto Nacional de Cancerología. La clasificación de la caspofungina según el seguimiento de Antimicrobianos se encuentra como un antifúngico vigilado de alto potencial de selección de resistencia, impacto administrativo y económico institucional y riesgo de uso prolongado, que serán prescritos por cualquier especialidad como tratamiento dirigido o empírico que obedecerá a las Guías o Protocolos Institucionales y de esta forma visualizar las eventuales interacciones medicamentosas, así como el reporte de sospecha de reacciones adversas. Adicional a esto, la Caspofungina tiene un costo significativo, lo que hace necesario realizar una revisión a la prescripción del mismo en la Institución y un seguimiento a las indicaciones por las cuales se prescribe, permitiendo evaluar de manera más estructurada su uso racional <sup>(4)</sup>.

## 2.1 MARCO LEGAL

Política Farmacéutica Nacional: Establecer líneas de investigación en farmacoepidemiología y farmacoeconomía como mecanismos de promoción del uso adecuado de los medicamentos y de seguimiento a los componentes de la política.

Decreto 2200 de 2005: Servicio farmacéutico, es el servicio de atención en salud responsable de las actividades, procedimientos e intervenciones de carácter técnico, científico y administrativo, relacionados con los medicamentos y los dispositivos médicos utilizados en la promoción de la salud y la prevención, diagnóstico, tratamiento y rehabilitación de la enfermedad, con el fin de contribuir en forma armónica e integral al mejoramiento de la calidad de vida individual y colectiva.

Resolución 1403 de 2007: Realización y participación en estudios de Fármaco epidemiología, uso de antibióticos, farmacia clínica. Actividades de promoción y prevención, problemas relacionados con la utilización de medicamentos.

La política de uso racional de antimicrobianos del INC (Resolución 00576/2014), las cuales brindan recomendaciones generales sobre el diagnóstico y tratamiento de las infecciones micóticas en pacientes oncológicos con neutropenia febril.

Uso prudente de antibióticos en instituciones prestadoras de servicios de salud: fundamentos para la formulación racional de antibióticos <sup>(21)</sup>.

## 2.2 MARCO INSTITUCIONAL

El Instituto Nacional de Cancerología es una Empresa Social del Estado del orden Nacional, adscrita al Ministerio de la Protección Social bajo el Decreto 5017 de 2009, cuya misión somos una institución del estado colombiano en su orden nacional, que trabaja por el control integral del cáncer a través de la atención y el cuidado de pacientes, la investigación, la formación de talento humano y el desarrollo de acciones en salud pública <sup>(22)</sup>.

El Instituto se identifica por la gestión de mejora continua que permite fortalecer los procesos institucionales reflejados con el plan de desarrollo del 2012-2014 que fortalece la integración por procesos tanto como prestador de servicios y como ente asesor de políticas en cáncer a nivel país, mediante la formulación de proyectos misionales para la investigación, la creación de centros de excelencia en algunos servicios oncológicos, la gestión de la calidad hacia la acreditación, el sistema de gestión de la tecnología, entre otros <sup>(22)</sup>.

El Instituto Nacional de Cancerología por su compromiso con el control integral del cáncer, permite la gestión del conocimiento y la formación del talento humano, lo cual dio lugar a realizar este tipo de estudio el cual se realizó en el marco del programa de antimicrobianos, coordinado por el Jefe del Servicio Farmacéutico y con la participación activa del químico farmacéutico en el Comité de Infecciones de la Institución.

### **PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Cuál es la frecuencia y los diagnósticos en los que se prescribe Caspofungina a los pacientes adultos hospitalizados en el Instituto Nacional de Cancerología?

## 4. MARCO TEORICO

En las últimas décadas la incidencia de infecciones fúngicas han generado el uso de antimicóticos en pacientes críticos, como son inmunosuprimidos, neutropénicos y trasplantados, paciente con quimioterapia, etc. Este agente antifúngico es una sustancia capaz de producir una alteración de las estructuras de la pared fúngica que inhibe su desarrollo, alterando su capacidad de supervivencia, ya sea directa o indirectamente, lo que facilita el funcionamiento de los sistemas de defensa del huésped <sup>(6)</sup>.

De acuerdo al mecanismo de acción de los antifúngicos utilizados en el tratamiento de las infecciones fúngicas sistémicas encontramos los siguientes:

Tabla 1. Antifúngicos de acuerdo a mecanismo de acción, espectro y resistencia para el tratamiento de infecciones fúngicas sistémicas.

Clase	Antifúngico	Mecanismo de acción	Actividad	
			Cándida	Aspergillus
Polienos	Anfotericina B liposomal	Alteración de la propiedades de barrera de la membrana celular y efectos sobre vías de oxidación intracelulares	Fungicida	Fungicida
	Anfotericina B en complejo lipídico			
	Nistatina			
	Nistatina liposomal			
Pyrimidinas	Fluorocitosina	Inhibición de la síntesis de ácidos nucleicos	Fungistática	-
Azoles, imidazoles	Miconazol	Inhibición de la síntesis de ergosterol al interactuar con la 14-alfa-demetilasa	Fungistática	-
	Ketoconazol			
Azoles, triazoles	Fluconazol	Inhibición de la síntesis de ergosterol al interactuar con la 14-alfa-demetilasa. Tienen una afinidad superior a la de los imidazoles por las enzimas fúngicas	Fungistática	Fungicida*
	Itraconazol			
	Voriconazol			
	Posaconazol			
Equinocandinas	Caspofungina Anidulafungina Micafungina	Inhibición de la síntesis de glucano al interactuar con la 1,3-beta-glucanosintetasa	Fungicida	Fungistática

\*Excepto fluconazol que no es activo frente a *Aspergillus* spp.

Tomado de: Cuenca-Estrella M. Antifungal agents in the treatment of systemic infections: Relevance of mechanism of action, activity profile and resistances (9).

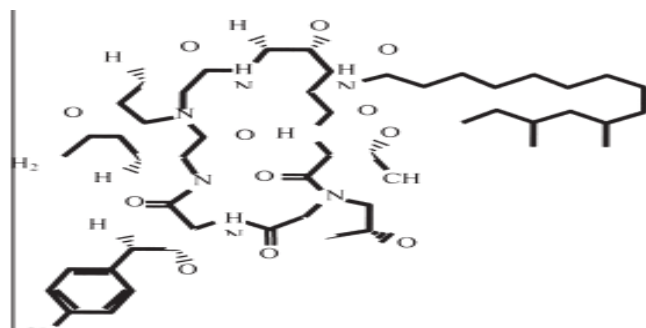
Con la información anterior nos vamos a enfocar en el mecanismo de acción de las equinocandinas que pertenecen a una clase de antimicótico, la caspofungina que actúa sobre la 1,3 beta- glucano sintetiza, enzima necesaria para la formación de polímeros de 1,3 beta-glucano uno de los componentes de la pared fúngica. La inhibición de esta enzima reduce la síntesis del glucano lo que genera la inestabilidad osmótica en la célula fúngica que interfiere en la síntesis de la pared del hongo y genera su muerte <sup>(9)</sup>.

La caspofungina es un antifúngico sintético que se utiliza para combatir las infecciones fúngicas invasoras, las cuales han aumentado principalmente en las dos últimas décadas, los pacientes que presentan malignidades hematológicas y son sometidos a quimioterapia, o al uso de fármacos que eviten el rechazo en pacientes receptores de trasplante y la utilización de dispositivos intravasculares presentan un riesgo mayor de contraer infecciones fúngicas invasivas <sup>(10)</sup>.

#### 4.1 Generalidades de la Caspofungina

La caspofungina pertenece a las equinocandinas, caracterizada químicamente como lipopeptidos cíclico semi sintético con una cadena lateral N-acil (equinocandinas) sintetizado a partir de un producto de fermentación de *Glarea lozoyensis*. La caspofungina ejerce un efecto fungicida y presenta un amplio espectro antifúngico, siendo activo sobre diversas especies de *Aspergillus* (*A. fumigatus*, *A. flavus*, *A. niger*), *Cándida* e *histoplasma*. La caspofungina carece de resistencia cruzada con otros antifúngicos. Produce un efecto prolongado, que provoca un deterioro considerable de las zonas de crecimiento hifa en *Aspergillus* y otros hongos susceptibles <sup>(11)</sup>.

**Grafica 1.** Estructura química de la Caspofungina



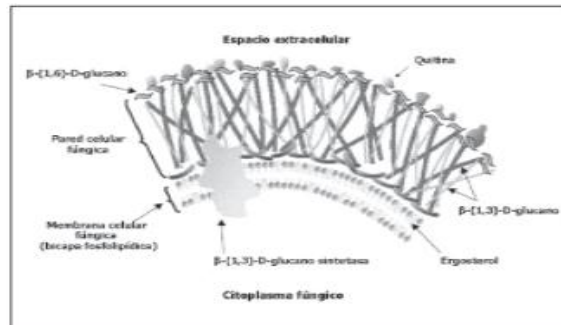
Tomado de: BIDART H T. Rol de voriconazol y caspofungina en terapia antifúngica. <sup>(12)</sup>

##### 4.1.1 Mecanismo de acción

Su mecanismo de acción actúa sobre la inhibición de la síntesis de la B 1,3 D glucano componente clave de la pared celular fúngica produciendo inestabilidad osmótica y muerte celular. El 1,3  $\beta$ -D glucano componente esencial en la pared celular de muchas levaduras y hongos filamentosos, este componente no está presente en las células de los mamíferos lo que explica la escasa toxicidad del fármaco en humanos <sup>(12)</sup>.



Grafica 2. Mecanismos de acción de la caspofungina



Tomado de: Diomedí, A. Nuevos antifúngicos: Las equinocandinas (13)

#### 4.1.2 Farmacodinamia y farmacocinética

Farmacocinética de este fármaco presenta un modelo tricompartmental distribuyéndose principalmente en el hígado, bazo y pared intestinal. Se metaboliza a nivel hepático mediante procesos de hidrólisis y acetilación. Generando varios metabolitos sin actividad antifúngica <sup>(14)</sup> Presenta una elevada unión a albúmina y distribución a los tejidos, que es máxima a los 1,5 – 2 días. En su metabolismo no interviene el citocromo P450, siendo las principales vías de metabolización la hidrólisis de péptidos y la N-acetilación. La excreción o biotransformación durante las 30 primeras horas es escasa, presentando una semivida de eliminación de 12 a 15 días. Se elimina escasamente por orina, lo cual sugiere que sufren una rápida depuración renal <sup>(11)</sup>.

La caspofungina se administra por vía intravenosa en una sola dosis, en una hora, la concentración plasmática de caspofungina va disminuyendo de manera polifásica. De las 6 a las 48 horas siguientes a la administración, la concentración plasmática se disminuye 10 veces. El mecanismo dominante en la depuración plasmática de la caspofungina es la distribución, no la excreción o la biotransformación. La caspofungina se une extensamente (97% aproximadamente) a la albúmina, y su distribución en los eritrocitos es mínima. La caspofungina es metabolizada lentamente por hidrólisis y N-acetilación y el metabolismo adicional incluye la transformación por hidrólisis en sus aminoácidos constituyentes y sus derivados, que incluyen dihidroxihomotirosina y N-acetil-dihidroxihomotirosina. Estos dos derivados de la tirosina se encuentran únicamente en la orina <sup>(15)</sup>.

## 4.2 Posología y forma de administración

Se recomienda administrar el primer día una dosis de carga de 70 mg, para lograr que la concentración de la caspofungina entre a un estado estacionario y alcance el efecto farmacológico deseado. Luego se administra una dosis de mantenimiento de 50 mg teniendo en cuenta el peso estimado del paciente, si es inferior de 80kg, pero cuando los pacientes tienen un peso superior a 80kg se recomienda mantener la dosis de 70 mg. La aplicación del medicamento debe realizarse en 60 minutos y el diluyente no debe contener glucosa. La duración del tratamiento depende de la respuesta clínica del paciente <sup>(14)</sup>.

## 4.3 Microorganismos sensibles a caspofungina

Su espectro antifúngico es activo frente a *Cándida spp.*, incluidas *C. krusei*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis* y *C. tropicalis*. También es activa frente a *Aspergillus spp.*, *Alternaria spp.*, *Exophiala jeanselmei*, *Scedosporium apiospermum*, *C. immitis*, *B. dermatitidis* e *H. capsulatum*.

No presenta actividad in vitro frente a *C. neoformans*, *Trichosporon asahii*, *Rhizopus spp.* y *Fusarium spp.* <sup>(14)</sup>.

## 4.4 Indicaciones Clínicas

La caspofungina está indicada en el tratamiento de:

- Aspergilosis invasiva en pacientes adultos refractarios o intolerantes a la Anfotericina B y el Itraconazol
- Candidiasis Esofágica
- Candidiasis Orofaringea
- Candidiasis invasiva incluyendo candidemia en pacientes neutropénicos y no neutropénicos
- Terapia empírica en infecciones fúngicas sospechadas en pacientes neutropénicos
- Enfermedades pulmonares (enfisemas) <sup>(16)</sup>.

## 4.5 Reacciones Adversas Asociadas a la Caspofungina

La caspofungina es un antifúngico muy seguro en la práctica clínica por lo general bien toleradas, dentro sus reacciones adversas más frecuentes pueden considerarse dos tipos:

- Inmediatas: en la mayoría de los pacientes es muy frecuente la aparición de fiebre, escalofríos y temblores durante la infusión del fármaco en la primera semana, cefaleas, vómitos e hipotensión.
- En relación con la dosis o la duración del tratamiento: reacción adversa más relevante y el principal factor limitante para su utilización es la

nefrotoxicidad. La lesión renal suele ser reversible al suspender la administración del fármaco, aunque pueden ser necesarias varias semanas hasta ser normalizadas. Pacientes pueden desarrollar hipopotasemia e hipomagnesemia.

Es frecuente el desarrollo de anemia normocítica o normocrómica como consecuencia de la inhibición de la síntesis de eritropoyetina y también por acción directa sobre la médula ósea.

Molestias gastrointestinales, flebitis, irritación venosa, elevación de transaminasas, taquicardia y disnea que habitualmente no obligan a suspender el fármaco <sup>(14)</sup>.

#### **4.6 Mecanismos de Resistencia a Caspofungina**

El mecanismo de resistencia intrínseco a la caspofungina se ha estudiado en hongos en los que este fármaco es inactivo es en el *Saccharomyces cerevisiae*, ya que está ligado a la sobreexpresión de la proteína SbeP del aparato de Golgi, controlada por el gen GAL1, que regula los mecanismos de transporte de componentes celulares hacia la pared fúngica, esto explica la resistencia natural de algunos hongos a este antifúngico. Hasta la fecha no se ha detectado ningún caso de resistencia in vitro a la caspofungina en cepas procedentes de pacientes participantes en ensayos clínicos. Así mismo, tampoco se han observado variaciones significativas en la sensibilidad de la caspofungina frente a cepas de *Cándida* expuestas a concentraciones bajas del fármaco, lo que podría indicar un bajo potencial de desarrollo de resistencias <sup>(17)</sup>.

Sin embargo, se conoce que la glucansintetasa es un enzima heterodimérico, con una subunidad reguladora GTPasa y una subunidad catalítica, codificadas por un conjunto de genes conocidos FKS1, FKS2 y RHO1. Mutaciones en estos genes podrían conferir potencialmente resistencia al fármaco. De hecho, en el laboratorio, han podido construirse mutantes de *C. albicans* resistentes a la caspofungina mediante la mutación artificial en uno de los alelos del gen FKS1. Pese a ello, la repercusión clínica de estos hallazgos es aún desconocida, ya que como se ha dicho, hasta el momento no se han aislado nunca mutantes resistentes in vivo, ni en humanos ni en modelos animales <sup>(17)</sup>.

#### **4.7 Estudio de Utilización de Medicamentos**

Los estudios de utilización de medicamentos (EUM) estudian la comercialización, distribución, prescripción y uso de medicamentos en una sociedad es decir son la principal herramienta para detectar la mala utilización, identificar los factores responsables, diseñar intervenciones efectivas de mejora y evaluar los logros de esas intervenciones <sup>(18)</sup>.

La toma de decisiones para conseguir un uso eficiente de los recursos terapéuticos, requiere disponer de información y aplicar conocimientos provenientes de la experiencia y la evidencia científica del uso de los fármacos que se utilizan en condiciones habituales de la práctica clínica. Este tipo de estudios son necesarios para comprender la interpretación de la literatura científica sobre fármacos y a su conversión en parámetros aplicables a la toma de decisiones. También este tipo de estudios son útiles para desarrollar sus actividades en áreas como la evaluación de medicamentos <sup>(19)</sup>.

Según Arnau JM, a partir de los resultados de los EUM se puede:

1. Obtener una descripción de la utilización de los medicamentos y de sus resultados.
2. Hacer una valoración cualitativa de los datos obtenidos para identificar posibles problemas.
3. Desarrollar una intervención sobre los problemas identificados.

Los problemas que se pueden detectar en los EUM son los siguientes:

- a) Detectar la utilización de medicamentos inadecuados.
- b) Detectar la utilización insuficiente o excesiva del tratamiento farmacológico en una determinada enfermedad o indicación.
- c) Detectar una utilización excesiva o insuficiente de ciertos medicamentos y su relación costo- efectividad.
- d) Detectar una utilización inadecuada de los medicamentos elegidos, respecto al esquema terapéutico (dosis, duración del tratamiento, etc.) <sup>(20)</sup>.

#### 4.8 Clasificación

Los EUM pueden clasificarse de diversas maneras en función de los datos obtenidos:

- Cualitativos
- Cuantitativos
- El elemento principal que pretenden describir :
  - Estudios de **consumo**: describen que medicamentos se utilizan y en qué cantidades. Estudios **prescripción-indicación**: describen las indicaciones en las que se utiliza un determinado fármaco o grupo de fármacos.
  - Estudios **indicación-prescripción**: describen los fármacos utilizados en una determinada indicación o grupo de indicaciones. Estudios sobre la **pauta terapéutica** (o esquema terapéutico): describen las

características de la utilización práctica de los medicamentos (dosis, monitorización de los niveles plasmáticos, duración del tratamiento, cumplimiento, etc.).

- Estudios de los **factores que condicionan los hábitos de utilización** (prescripción, dispensación, automedicación, etc.): describen características de los prescriptores, de los dispensadores, de los pacientes o de otros elementos relacionados con los medicamentos y su relación con los hábitos de utilización de los mismos.
- Estudios de las **consecuencias prácticas de la utilización** de los medicamentos: describen beneficios, efectos indeseados o costos reales del tratamiento farmacológico; así mismo pueden describir su relación con las características de la utilización de los medicamentos.
- Estudios de **intervención**: describen las características de la utilización de medicamentos en relación con un programa de intervención concreto sobre el uso de los mismos. Generalmente las medidas de intervención pueden ser reguladoras (por ejemplo listas restringidas de medicamentos) o educativas (por ejemplo, protocolos terapéuticos, sesiones informativas, boletines terapéuticos, etc.).

Debe señalarse que, con frecuencia, un estudio concreto puede describir varios de los elementos citados. Habitualmente, los estudios de tipo (v), (vi) y (vii) utilizan también la descripción de elementos de los cuatro primeros grupos <sup>(20)</sup>.

## 5. OBJETIVOS

### 5.1 Objetivos Generales

Definir las indicaciones más frecuentes para las cuales se prescribe la Caspofungina en pacientes adultos hospitalizados en el Instituto Nacional de Cancerología (INC), a través de un estudio descriptivo, retrospectivo-observacional comprendido en el periodo de Enero a Junio del año 2014.

### 5.2 Objetivos Específicos

1. Caracterizar la población a la cual se prescribe la Caspofungina durante el periodo de estudio.
2. Describir los servicios hospitalarios en los cuales se observa formulación de Caspofungina.
3. Validar si el uso de la Caspofungina sigue los lineamientos establecidos en las guías clínicas internacionales (IDSA), guías de neutropenia febril del instituto y protocolo en salud para diagnóstico y tratamiento de las infecciones bacteriana y micóticas.

## **6. DISEÑO METODOLOGICO**

Se efectuó un estudio de utilización de medicamentos (EUM) de tipo descriptivo, observacional, retrospectivo, teniendo como base el sistema de información (SAP), en el que se registraron todas las historias clínicas de los pacientes adultos hospitalizados tratados con Caspofungina del periodo de enero a junio del 2014 del Instituto Nacional de Cancerología.

### **6.1 Población y Muestra**

La población seleccionada fueron los pacientes adultos que acuden al INC (instituto nacional de cancerología) los servicios de GAICA (urgencias), hematología, medicina interna, Hospitalización y Unidad de Cuidado Intensivo quienes cumplen los criterios de inclusión y exclusión que se establecieron al realizar el diseño del estudio.

#### **6.1.1 Muestra**

La población objeto de estudio estuvo conformada por todos los pacientes adultos hospitalizados del INC (Instituto Nacional de Cancerología) tratados con caspofungina que cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión en el periodo comprendido de enero a junio 2014.

#### **6.1.2 Recolección de Datos:**

El estudio fue ejecutado en las siguientes fases:

#### **6.1.3 FASE I: IDENTIFICACIÓN DE PACIENTES ADULTOS HOSPITALIZADOS TRATADOS CON CASPOFUNGINA**

Se les realizó la caracterización de todos los pacientes a los cuales se les prescribió Caspofungina por medio del software (SAP) en el período comprendido de enero a junio del 2014.

## VARIABLES

Para la realización del estudio se tuvieron en cuenta las siguientes variables:

Tabla 2. Tabla de variables del estudio

<b>Variables</b>	<b>Características</b>
<b>Socio demográfica</b>	Edad Genero IMC
<b>Datos clínicos</b>	Datos del paciente Historia Clínica Diagnóstico de ingreso CIE 10 Diagnostico infeccioso
<b>Prescripción</b>	Dosis Frecuencia Días de tratamiento Servicio que lo prescribe
<b>Resultados</b>	Cultivo microbiológico

## FASE II CRITERIOS DE INCLUSION Y EXCLUSION

### 6.1.4. Criterios de inclusión:

- Pacientes hospitalizados con prescripción de caspofungina mayor a 48 horas.
- Paciente hospitalizado mayor de 18 años
- Pacientes con prescripción de caspofungina dentro del periodo de estudio Enero a junio del 2014

### 6.1.5 Criterios de exclusión:

- Pacientes hospitalizados con prescripción de caspofungina menor a 48 horas
- Pacientes hospitalizados con prescripción de caspofungina del servicio de pediatría.

Para la clasificación de los pacientes según criterios de inclusión y exclusión, se analizaron todas las historias clínicas de los pacientes que se les prescribió



casposfungina y se construyó una base de datos en Excel con la siguiente información: genero, edad, cama, servicio, inicio de tratamiento, dosis, frecuencia, días de tratamiento, cultivos y resultados microbiológicos.

## 6.2 Caracterización de la Población a la Cual se Prescribe la Casposfungina

Para la caracterización de la población de estudio a la cual se le prescribió la casposfungina se utilizó la información suministrada por el software (SAP). Se inició con 68 pacientes en tratamiento con casposfungina, al analizar la información y aplicar los criterios de inclusión y exclusión la población se redujo a 51 pacientes quedando excluido 17 pacientes de los cuales 10 pertenecían al servicio de pediatría y 7 tuvieron menos de 48 horas de tratamiento con casposfungina.

### 6.2.1 Descripción de los Servicios en los Cuales se Prescribe la casposfungina

Para describir los servicios en los cuales se prescribió la casposfungina se revisó las historias clínicas de cada paciente en el software (SAP). Teniendo en cuenta el servicio donde estaba el paciente, la especialidad del médico, diagnóstico y días de tratamiento.

## 6.3 Validación del uso de la casposfungina con los lineamientos establecidos en las guías clínicas internacionales (IDSA), adoptados a las guías de neutropenia febril del Instituto Nacional de Cancerología.

Para realizar la validación del uso de la casposfungina se revisaron las guías clínicas internacionales (IDSA) y las guías de neutropenia febril del Instituto Nacional de Cancerología con los siguientes lineamientos:

INC	GUIA IDSA
<b>Terapia antifúngica empírica</b>	
Terapia empírica con casposfungina en pacientes neutropénicos con fiebre persistente a pesar de tener antibióticos de amplio espectro	Iniciar terapia antifúngica empírica en pacientes de alto riesgo con fiebre persistente o recurrente después de 4-7 días de antibioterapia de amplio espectro y sobre todo en aquellos con neutropenia esperada >7 días.
<b>Dosis, frecuencia y días de tratamiento</b>	
Se realiza administración en el primer día de 70 mg/día se continua dosis de 50mg/día entre 2 a 16 días de tratamiento.	Los días de tratamiento pueden extenderse hasta que se resuelva la neutropenia RAN>500. (Recuento absoluto de neutrófilos) Mantener tratamiento intravenoso de amplio espectro hasta resolución de la fiebre.

Profilaxis antifúngica	
En pacientes con TCMH (Trasplante células hematopoyéticas)	Se recomienda realizar profilaxis antifúngica frente a <i>Cándida</i> en grupos de riesgo: TPH ( <b>trasplante progenitores hematopoyéticos</b> ) leucemia aguda con quimioterapia de inducción.
Leucemia aguda en la fase de quimioterapia en inducción o rescate.	

## 6.4 MATERIALES

Los recursos y materiales usados para el desarrollo del estudio fueron:

- Fuente de información de los datos de paciente a través del Software SAP del INC
- Tabulación de la información en Excel
- Recurso humano

## 6.5 ASPECTOS ETICOS

Para la realización del estudio se tuvo en cuenta la Resolución 8340/1993 emitida por el Ministerio de Salud, en donde se establecen las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud. La categoría de esta investigación, según el artículo 11 es *investigación sin riesgo*, ya que emplean técnicas y métodos de investigación documental retrospectivo con la revisión de historias clínicas, en donde no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada de las variables biológicas, fisiológicas, psicológicas o sociales de los individuos que participan en el estudio <sup>(23)</sup>.

## 7. RESULTADOS

Para efectuar el anterior estudio se encontró libre acceso a la información contenida en las historias clínicas y facilidad al momento de verificar y realizar consulta en el sistema de información SAP, sin embargo, se presentaron varias limitaciones, como fueron, la falta de diligenciamiento de los campos que deben ser registrados en su totalidad por parte del personal médico, además, la falta de información escrita dentro de la historia de los resultados clínicos de los pacientes para el inicio o la suspensión de tratamientos de antimicrobianos así como los días de tratamiento no especificados, generando un reproceso en la recolección de datos registrados en la base manual establecida para seguimiento y control de los pacientes.

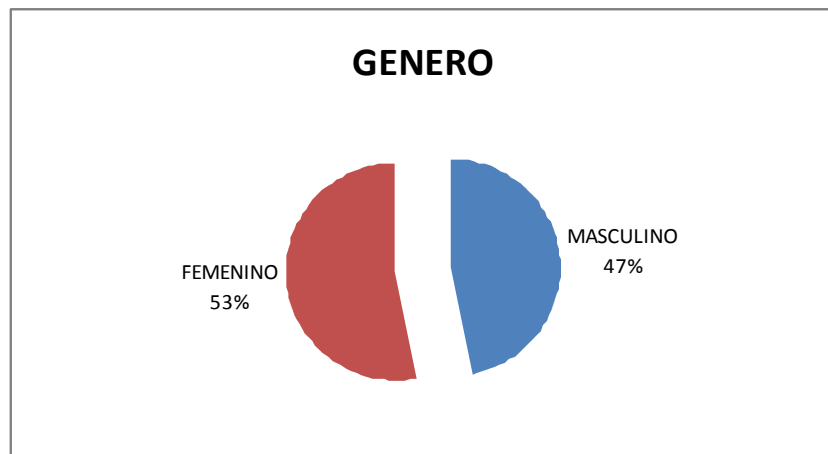
*Caracterización de la población(N):* De los 68 pacientes hospitalizados en el INC a los cuales se les prescribió caspofungina en el periodo comprendido de enero a junio del 2014, cumplieron con los criterios de inclusión N: 51 pacientes adultos oncológicos, siendo la población tomada para el estudio.

El uso de galactomanano como herramienta para el diagnóstico precoz de la aspergilosis invasora y su respectivo monitoreo se recomienda cada tercer o cuarto día, para facilitar un diagnóstico acertado en el caso de las malignidades hematológicas de alto riesgo neutropenia prolongada luego de quimio terapia de inducción/ consolidación y sometidos a TCH (Trasplante de Células Hematopoyéticas), realizado en pacientes con fiebre persistente de cuatro a siete días de tratamiento que han recibido antibióticos de amplio espectro; pero de los cuales se tiene sospecha de una infección fúngica invasiva (IFI), recomendándose administrar una terapia antifúngica empírica (Caspofungina) que presente una baja toxicidad y un buen perfil de seguridad, en para estar dentro de los lineamientos establecidos en las guías IDSA Y INC para los pacientes que presentan inmunosupresión y a los cuales se les debe realizar quimioterapias o algún tipo de trasplante.

## 8. RESULTADOS

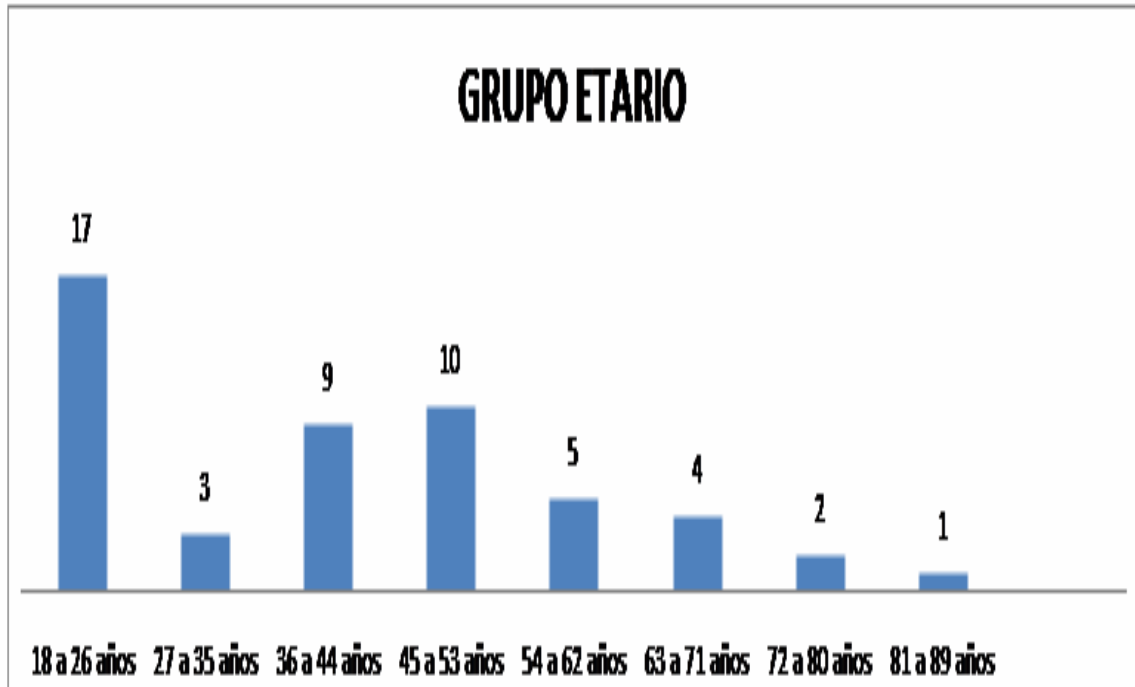
### 8.1 ASPECTOS SOCIODEMOGRÁFICOS

**Grafica 3. Caracterización de género**



En la clasificación de género se observa que el 53% (N: 27) de la población corresponde al género femenino y el 47% (N: 24) al género masculino.

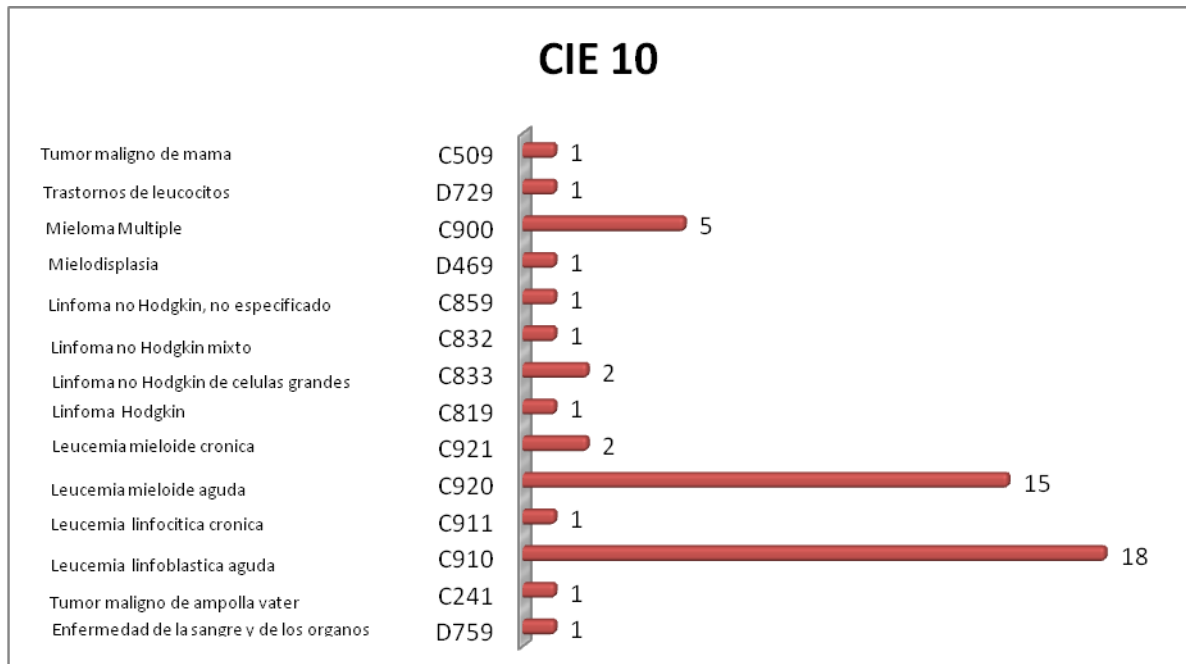
**Gráfico 4. Clasificación de los pacientes según edad**



En la recolección de datos se clasifico las edades en una escala ascendente de rangos de 8 años, partiendo de los 18 años de edad. De acuerdo a la información de las historias clínicas se demuestra que la edad de los pacientes del estudio está entre los 18 a 26 años con un 33 % (N: 17), seguido de los 45 a 53 años de edad con un 20 % (N: 10).

## 8.2 DATOS CLÍNICOS

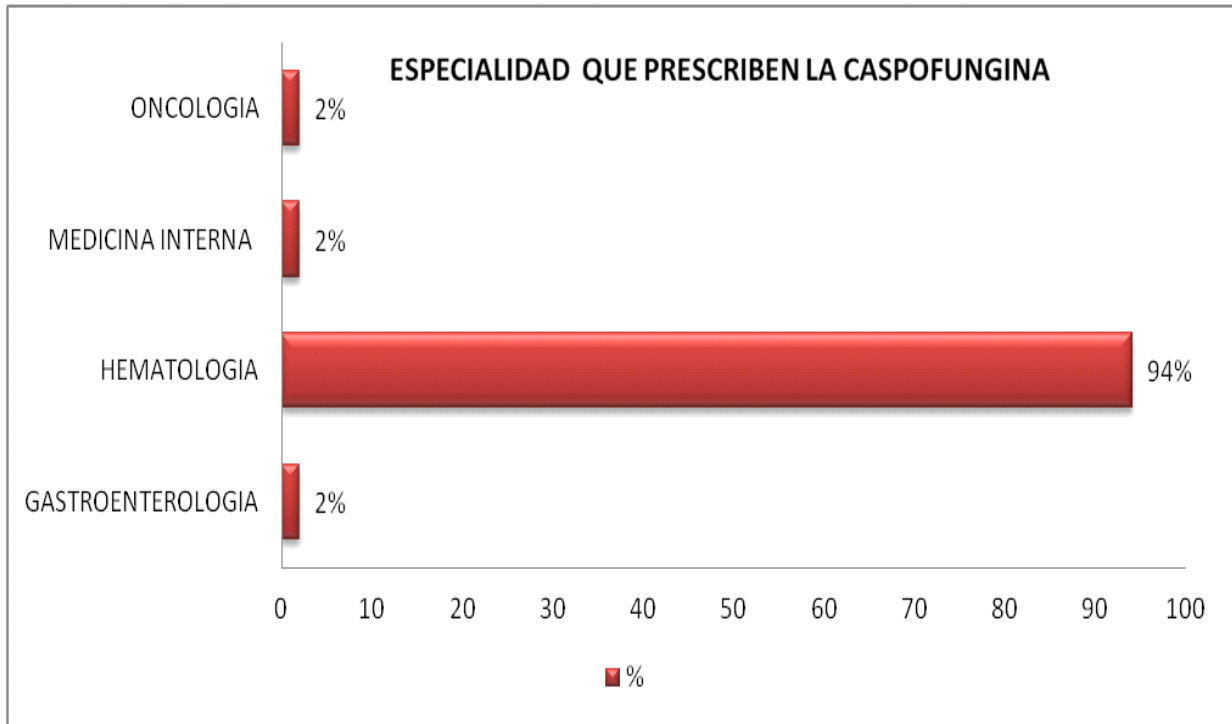
**Grafica 5. Caracterización de la población de acuerdo al CIE10 de ingreso**



Los diagnósticos de ingreso de los pacientes del INC se tomaron de acuerdo con la clasificación internacional CIE-10, clasificación que se encuentra parametrizada en el sistema de información. Es así como, la mayor proporción de pacientes 35% (N: 18) tienen Leucemia Linfoblástica Aguda, seguido por un 29% (N: 15) con Leucemia Mieloide Aguda y 10% (N: 5) con Mieloma Múltiple, con relación a los pacientes que presentan enfermedades hematológicas (74 %) que es la mayor proporción de población atendidos en el INC y que superan el 50% de los pacientes con predisposición a este tipo de malignidades hematológicas por sus condiciones físicas y fisiológicas.

### 8.3 DATOS FARMACOLÓGICOS EN LA PRESCRIPCIÓN

**Grafica 6. Clasificación de especialidad que prescribe caspofungina**



Se observa que la especialidad que más prescribe caspofungina es Hematología (48 pacientes) esto coincide con lo establecido en la guía de neutropenia febril del INC, ya que este antifúngico se administra de forma empírica como primera elección por su baja toxicidad y buen perfil de seguridad. La neutropenia febril es una complicación frecuente en los pacientes hematológicos, que dependen de varios factores tales como: edad, tipo de cáncer, medicamentos empleados en las quimioterapias; para este tipo de pacientes el aumento en la estancia durante la hospitalización es prolongada al estar expuestos a contraer cualquier tipo de infección oportunista ya sea de origen bacteriano o por hongos.

**Grafica 7. Población con interconsulta por parte del servicio de Infectología.**



Los pacientes del estudio con prescripción de caspofungina son interconsultados a Infectología, se observa que el 57% (N: 29) de la población tiene interconsulta por parte de este servicio. La interconsulta con infectología es importante debido a los tratamientos prolongados para que el especialista con base en la interpretación de los cultivos y sus conocimientos y experiencia evalué la eficacia de la terapia y si es o no adecuada.

**Tabla 3. Distribución de la población en relación a la dosis y frecuencia.**

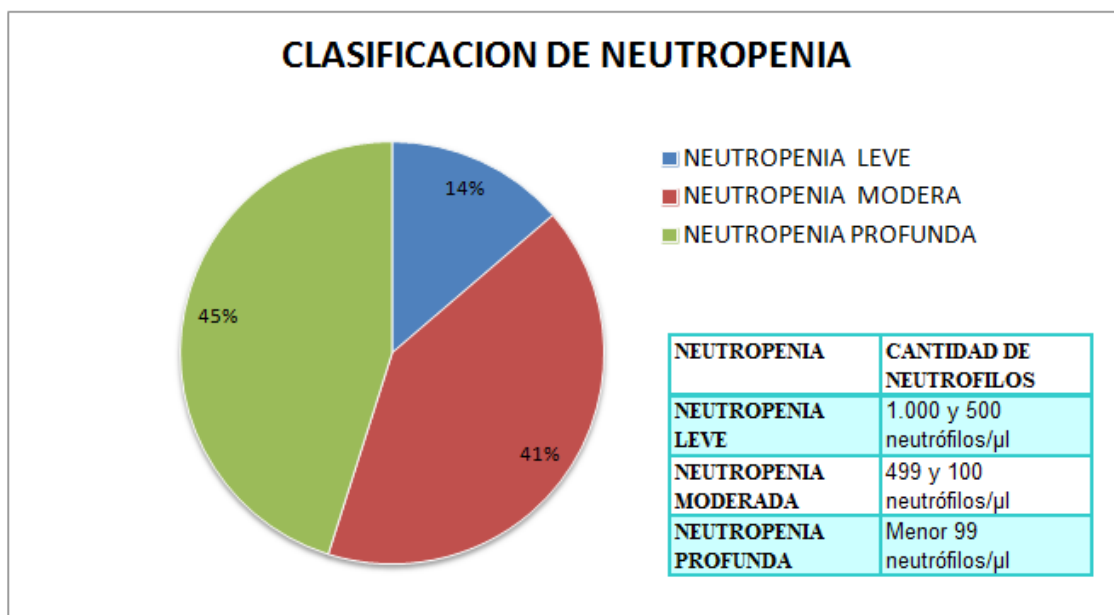
DOSIS	N° PACIENTES	FRECUENCIA
35 mg	2	C/24 h
50 mg	49	
70mg	51	c/24 h

Se evidencia que a 49 pacientes se les administró la dosis de 50 mg de caspofungina diariamente, lo que nos muestra que la administración está enmarcada bajo los lineamientos establecidos por la guía IDSA y guía institucional en lo relacionado a posología. Adicional a esto, a todos los pacientes se les prescribió y administro dosis de carga que también corresponde a lo establecido en las guías.

Se presentaron dos (2) pacientes cuya dosis administrada fue de 35 mg de caspofungina, la cual se administró desde el día 1 por que se sabía con base en los resultados el valor obtenidos para las enzimas hepáticas que estos dos

pacientes se les debía ajustar la dosis para evitar intoxicaciones a, cuyo ajuste fue por su patología hepática de base.

**Gráfico 8. Clasificación de la neutropenia febril en la población de estudio.**



Al revisar los reportes de recuento de neutrófilos registrados en la historia clínica, se observa que hay un porcentaje mayor de pacientes inmunosuprimidos, clasificados con neutropenia profunda (45%) según la clasificación de la guía IDSA, luego un 41% de pacientes con neutropenia moderada, lo que demuestra que la patología de base y la inmunosupresión en los pacientes con neutropenia, predispone a la infección, debido al compromiso del neutrófilo, que con lleva a la elección de una terapia antifúngica empírica para la correcta farmacoterapia de los pacientes



**Grafica 9. Solicitud de galactomanano en la población de estudio**



Al hacer revisión de los pacientes a los cuales se les solicito la prueba de galactomanano se evidencia que de los 51 pacientes atendidos a 24 pacientes (47%) no se les realizo la prueba específica y a 27 pacientes (53%) si se les realizo la prueba de galactomanano; lo cual denota que no se ha estado cumpliendo a las guías de tratamiento; por lo cual la terapia instaurada a pacientes con quimioterapia, en los cuales se considera la posibilidad de una infección oportunista micótica se debe solicitar la prueba desde el inicio de la consulta, con el fin de poder instaurar una terapia efectiva, y con ello mejorar la atención de los pacientes y por ende mejorar los resultados obtenidos.

**Tabla 4. Galactomanano solicitada durante la hospitalización**

DIAGNOSTICOS	CULTIVO MICROBIOLÓGICO	PRUEBA DE GALACTOMANANO	Nº DE SOLICITUDES DE GALACTOMANANO	PROMEDIO DE GALACTOMANANO	
Aspergilosis pulmonar	<i>Aspergillus sp</i>	POSITIVO	2	PROMEDIO DE 2 SOLICITUDES DE GALACTOMANANO POR PACIENTE	
Diarrea aguda - gastroenterocolitis aguda - síndrome disentérico ( A09X)			2		
Neumonía multilobar en tratamiento, neumocistosis y aspergilosis pulmonar invasiva			2		
Neutropenia Febril ( Nf00)			5		
			3		
Infección fúngica invasora: fungemia por blastoconidias en tipificación.Candidiasis diseminada			<i>Candida Albicans</i>		2
Sepsis sin especificar ( A419 )			<i>Candida tropicalis + Enterococcus Faecium</i>		1
Mucositis severa			<i>bacilo gram positivo corynebacterium striatum</i>		1
Neutropenia Febril ( Nf00)			<i>Klebsiella pneumoniae bleea positiva</i>		2
Bacteremia por Staphylococcus Epidermidis metilino	<i>Staphylococcus Epidermidis metilino</i>	NEGATIVO	2		
Bacteremia por Klebsiella Pneumoniae bleea positiva	<i>Klebsiella Pneumoniae multisensible</i>		1		
Bacteremia por Streptococcus pneumoniae resistente a betalactamicos	<i>Streptococcus pneumoniae</i>		1		
Bacteriemia por Escherichia coli	<i>Escherichia coli y klebsiella pneumoniae</i>		3		
			1		
			2		
Gastritis petequeal	<i>Escherichia coli</i>		1		
Septicemia - bacteremia secundaria a Escherichia coli inductora de blee			1		
Lesión en labio inferior - afta traumática	Negativo		1		
Neumonía multilobar progresiva			1		
Neutropenia Febril ( Nf00)	Negativo		2		
			3		
			2		
	<i>Escherichia coli</i>		2		
Sepsis sin especificar ( A419 )	<i>Pseudomona maltophilia sensible</i>		1		
	Negativo	4			
Neumonía asociada al cuidado de la salud		NO REPORTA	1		
Tromboembolismo pulmonar asociado a cancer confirmado	Negativo		1		

Al revisar los pacientes a los cuales se les solicito la prueba de galactomanano, que se encuentra registrada en la historia clínica del paciente para ser revisada por el especialista o médico tratante a pesar de tener resultados negativos de la prueba se envía nuevamente la solicitud, para descartar falsos negativo y para tener un resultado confiable para así poder evaluar la terapia a seguir. Pero los pacientes que tuvieron un resultado positivo falto hacerle seguimiento a estos pacientes como lo dice la guía INC de realizar cada 3 días su respectiva solicitud y revisar si el galactomanano disminuye o aumenta el resultado del reporte

## Grafica 10. Resultados del galactomanano

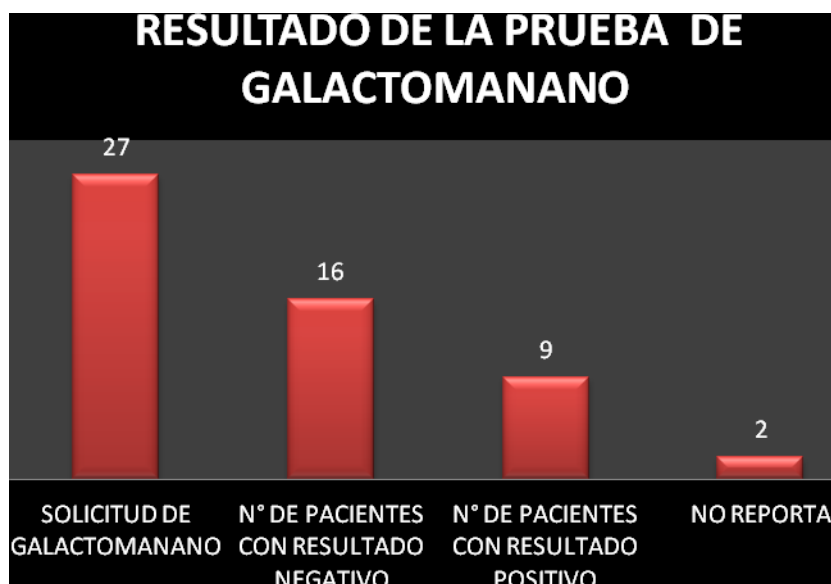


Tabla 5. Galactomanano con Resultado Negativo

DIAGNOSTICOS	CULTIVO MICROBIOLÓGICO	DIAS DE TRATAMIENTO	SOLICITUD DE GALACTOMANANO	RESULTADO
Septicemia - bacteremia secundaria a <i>Escherichia coli</i> inductora de blee	<i>Escherichia coli: multiresistente</i>	16	SI	NEGATIVO
Bacteriemia por <i>Escherichia coli</i>	<i>Escherichia coli multisensible</i>	14	SI	NEGATIVO
Sepsis sin especificar ( A419 )	<i>Pseudomona maltophilia sensible</i>	23	SI	NEGATIVO
Neutropenia Febril ( Nf00)	Negativo	17	SI	NEGATIVO
Gastritis petequiral	<i>Escherichia coli</i>	12	SI	NEGATIVO
Neutropenia Febril ( Nf00)	Negativo	15	SI	NEGATIVO
Sepsis sin especificar ( A419 )	Negativo	24	SI	NEGATIVO
Neutropenia Febril ( Nf00)	<i>Escherichia coli</i>	22	SI	NEGATIVO
Neumonía multilobar progresiva	Negativo	13	SI	NEGATIVO
Bacteriemia por <i>Staphylococcus Epidermidis</i> Epidermidis metilino	<i>Staphylococcus Epidermidis metilino</i>	15	SI	NEGATIVO

A 27 pacientes de la población de estudio (53%) a los cuales se les realizó la prueba de galactomanano se observa que 16 pacientes (60%) dieron resultados negativo, 9 pacientes (33%) la prueba dio resultados positivo y a 2 pacientes (7%) no se evidencia en historia clínica resultado de dicha prueba. Evidenciándose que a todos los pacientes independiente de los resultados se les continuo el tratamiento prescrito por más de 10 días (10 pacientes con resultado negativo que

corresponden al 37% de los pacientes a los cuales se le realizó la prueba) y cuyo resultado fue negativo, no realizando el descalonamiento de la terapia, ni realizar los seguimientos establecidos de prescripciones médicas según los diagnósticos en los cuales se tiene establecido el uso de Caspofungina sin la debida interpretación del contexto clínico de manera individual, siguiendo esquemas de tratamientos a todos los pacientes a los cuales se le realizo la prueba; lo cual es fundamental en este tipo de pacientes con tasas de morbi-mortalidad elevadas, en los cuales se debe elegir la mejor estrategia de manejo y aumentar la supervivencia de los mismos y de esta manera poder realizar una evaluación adecuada del riesgo de infección y poder establecer otras opciones terapéuticas.

**Tabla 6. Diagnósticos y número de pacientes**

<b>DIAGNÓSTICOS</b>	<b>NUMERO DE PACIENTES</b>
Neutropenia febril ( NF00)	16
Sepsis sin especificar ( A419 )	6
Bacteriemia por <i>Escherichia Coli</i>	5
Neumonía asociada al cuidado de la salud	2
Aspergilosis pulmonar	1
Bacteriemia por cocos gram positivos	1
Bacteriemia por germen <i>Staphylococcus Epidermidis metilino</i>	1
Bacteremia por <i>Klebsiella Pneumoniae blee</i> positiva	1
Bacteremia por <i>Streptococcus Pneumoniae</i> resistente a betalactamicos	1
Bacteremia por <i>Staphylococcus aureus</i> metilino resistente	1
Cefalea ( R51X )	1
Diarrea aguda - gastroenterocolitis aguda - Síndrome disentérico ( A09X)	1
Dolor abdominal - Epigastralgia ( R104 )	1
Gastritis petequeial	1
Infección de catéter por <i>Staphylococcus coagulasa negativo</i>	1
Infección de vías urinarias por bacilos gram negativos	1
Infección fúngica invasora: fungemia por blastoconidias en tipificación. Posible candidiasis diseminada	1
Lesión en labio inferior - afta traumática	1
Mucositis severa	1
Neumonía multilobar en tratamiento, neumocistosis y <i>Aspergilosis</i> pulmonar invasiva	1
Neumonía multilobar progresiva	1
Neumonía, no especificada ( J189 )	1
Sepsis severa de origen pulmonar	1
Septicemia - Bacteremia secundaria a <i>Escherichia Coli</i> inductora de blee	1
Síndrome febril lesión en vulva – foliculitis	1
Tromboembolismo pulmonar asociado a cáncer confirmado	1

Se observa que los pacientes que se les administró caspofungina corresponden en mayor porcentaje a los diagnosticados Neutropenia Febril (16 pacientes) que corresponden al 31%, seguidos de los de Sepsis sin especificar 6 pacientes (12 %), que recibieron el mayor número de días de tratamiento, Bacteremia por E Coli (5 pacientes) 9.8% y en neumonía asociada al cuidado de la salud (2 pacientes) que representa el 3.92%, con lo que se puede evidenciar que el uso de Caspofungina se utiliza de manera empírica después de la primera semana de

neutropenia, como lo establece la guía para evitar que la infección avance rápidamente en estos pacientes que tienen fiebre persistente y/o recurrentes después de 4 días del antibiótico de amplio espectro y que se espera que se recupere el nivel de neutrófilos para su respectiva resolución de la neutropenia

**Tabla 7. Días de Tratamiento**

DIAGNÓSTICOS	1 a 4 días	5 a 8 días	9 a 12 días	13 a 16 días	17 a 20 días	Mayor a 21 días
Neutropenia febril ( NF00)	1	3	5	4	1	2
Sepsis sin especificar ( A419 )			1			5
Bacteriemia por <i>Escherichia Coli</i>		2	1	2		
Neumonía asociada al cuidado de la salud		1	1			
Aspergilosis pulmonar						1
Bacteriemia por cocos gram positivos		1				
Bacteriemia por germen <i>Staphylococcus Epidermidis metilino</i>				1		
Bacteremia por <i>Klebsiella Pneumoniae</i> blee positiva		1				
Bacteremia por <i>Streptococcus Pneumoniae</i> resistente a betalactamicos	1					
Bacteremia por <i>Staphylococcus aureus</i> metilino resistente				1		
Cefalea ( R51X )				1		
Diarrea aguda - gastroenterocolitis aguda - Síndrome disentérico ( A09X)					1	
Dolor abdominal - Epigastralgia ( R104 )		1				
Gastritis petequiral			1			
Infección de catéter por <i>Staphylococcus coagulasa negativo</i>			1			
Infección de vías urinarias por bacilos gram negativos	1					
Infección fúngica invasora: fungemia por blastoconidias en tipificación. Posible candidiasis diseminada			1			
Lesión en labio inferior - afta traumática			1			
Mucositis severa						1
Neumonía multilobar en tratamiento, neumocistosis y <i>Aspergilosis</i> pulmonar invasiva			1			
Neumonía multilobar progresiva				1		
Neumonía, no especificada ( J189 )	1					
Sepsis severa de origen pulmonar		1				
Septicemia - Bacteremia secundaria a <i>Escherichia Coli</i> inductora de blee				1		
Síndrome febril lesión en vulva – foliculitis				1		
Tromboembolismo pulmonar asociado a cáncer confirmado		1				
<b>TOTAL</b>	<b>4</b>	<b>11</b>	<b>13</b>	<b>12</b>	<b>2</b>	<b>9</b>

Se observa que la mayor proporción de la población de estudio (13 pacientes) que corresponde al 25% con un intervalo de 9 a 12 días de tratamiento con caspofungina, seguida 12 pacientes de 13 a 16 días (23%) y 11 pacientes de 5 a 8 días de tratamiento (22%), el esquema de tratamiento con caspofungina se

encuentra entre 16 días de tratamiento pero con una proporción del 47% de pacientes la terapia está por debajo de lo establecido o no fue completa

**Tabla 8. Resultado microbiológico con prescripción de Caspofungina y días de tratamiento**

DIAGNOSTICOS	CULTIVO MICROBIOLÓGICO	DIAS DE TRATAMIENTO	
<i>Aspergilosis pulmonar</i>	<i>Aspergillus sp</i>	27	
<i>Diarrea aguda - gastroenterocolitis aguda - síndrome disentérico ( A09X)</i>	<i>Aspergillus sp</i>	20	
<i>Neumonía multilobar en tratamiento, neumocistosis y aspergilosis pulmonar invasiva</i>	<i>Aspergillus sp</i>	12	
<i>Infección fúngica invasora: fungemia por blastoconidias en tipificación.Candidiasis diseminada</i>	<i>Candida Albicans</i>	11	
<i>Mucositis severa</i>	<i>bacilo gram positivo corynebacterium striatum</i>	55	
<i>Neumonía, no especificada ( J189 )</i>	<i>Candida albicans</i>	4	
<b>Neutropenia Febril ( Nf00)</b>	<i>Aspergillus sp</i>	16	
	<i>Enterococcus faecium resistente Candida Albicans</i>	22	
	<b>Escherichia coli</b>		22
			6
			10
			12
	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	4	
	<b>Negativo</b>		9
			14
			17
			15
			6
			11
			8
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	8		
<i>Staphylococcus Aureus meticilino resistente</i>	15		
	9		
<b>Sepsis severa de origen pulmonar</b>	<i>Cocos gram positivos Enterococcus faecium - Candida albicans</i>	5	
<b>Sepsis sin especificar ( A419 )</b>	<i>Candida tropicalis + enterococcus faecium</i>	21	
	<i>Bacilos gram negativos</i>	26	
	<i>Pseudomona aeruginosa</i>	10	
	<i>Pseudomona maltophilia sensible</i>	23	
	<b>Negativo</b>	24	
	<i>Enterococcus raffinosus - Candida Albicans</i>	21	
<b>Bacteremia por Staphylococcus Epidermidis meticilino</b>	<i>Staphylococcus Epidermidis meticilino</i>	15	
<b>Bacteremia por cocos gram positivos</b>	<i>Cocos gram positivos</i>	5	
<b>Bacteremia por Klebsiella Pneumoniae bleee positiva</b>	<i>Klebsiella Pneumoniae multisensible</i>	6	
<b>Bacteremia por staphylococcus aureus meticilino resistente</b>	<i>Staphylococcus aureus meticilino resistente</i>	13	
<b>Bacteremia por Streptococcus pneumoniae resistente a betalactamicos</b>	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	4	
<b>Bacteriemia por Escherichia coli</b>	<i>Escherichia coli y klebsiella pneumoniae</i>	6	
		14	
		16	
	<b>Escherichia coli</b>	9	
		8	
<b>Gastritis petequial</b>		12	
<b>Septicemia - bacteremia secundaria a Escherichia coli inductora de blee</b>		16	
<b>Cefalea ( R51X )</b>		13	
<b>Dolor abdominal - epigastralgia ( r104 )</b>		6	
<b>Lesión en labio inferior - afta traumática</b>		10	
<b>Neumonía asociada al cuidado de la salud</b>	<b>Negativo</b>	9	
		7	
		13	
		14	
<b>Neumonía multilobar progresiva</b>		13	
<b>Síndrome febril - lesión en vulva - foliculitis</b>		14	
<b>Tromboembolismo pulmonar asociado a cancer confirmado</b>		6	
<b>Infección de catéter por staphylococcus coagulasa negativo</b>	<i>Staphylococcus coagulasa negativo</i>	10	
<b>Infección de vías urinarias por bacilos gram negativos</b>	<i>Bacilos gram negativos</i>	4	

De acuerdo a los resultados microbiológicos se determinó que a pacientes con diagnóstico de neutropenia febril, a los cuales les fue aislado *Staphylococcus* se les dio aproximadamente 10 días de tratamiento, como lo establece el protocolo para este tipo de pacientes, a los que se les aisló *Escherichia coli* recibieron aproximadamente 12 días de tratamiento, en mayor cantidad de días de tratamiento recibieron este antifúngico los pacientes a los cuales se les aisló *Enterococcus faecium*, al igual que a los pacientes a los cuales se les aisló *Aspergillus sp* (16 días tratamiento), tratamientos acorde a lo estipulado en las guías de tratamiento de manera empírica y se continua una vez obtenida la prueba del galactomanano y hemocultivos correspondientes. A diferencia de los pacientes a los cuales las pruebas resultaron negativas y a pesar de esto se continuo tratamiento hasta por 17 días, sin que se efectuara el descalonamiento de la terapia instaurada; por lo que se debió suspender y establecer la causa real y evaluar la terapia más adecuada.

Es de resaltar que los pacientes a los cuales se les aisló *Aspergillus sp* recibieron aproximadamente 20 días de tratamiento y se observa también que a los pacientes a los cuales se les aisló *Cándida albicans*, recibieron aproximadamente 11 días de tratamiento, siendo el tiempo adecuado para el tratamiento de la infección por *Aspergillus sp* pero no para el tratamiento de la infección por *Cándida albicans*.

Los pacientes con diagnóstico de Sepsis recibieron aproximadamente 18 días de tratamiento a pesar de que los hemocultivos y pruebas confirmatorias dieron resultados negativos a excepción de los pacientes a los cuales se les aisló *Cándida tropicalis* + *Enterococcus faecium*, los cuales recibieron 21 días de tratamiento como lo estipula la terapia.

Se evidencia que los pacientes que se les administró el antifúngico corresponden en mayor porcentaje a los diagnosticados Neutropenia Febril los cuales recibieron el mayor número de días de tratamiento, seguidos de los de *Aspergillus sp*, *Sepsis*, *Bacteremia* por *Escherichia coli* y en menor proporción los que presentaban otro tipo de infecciones.

Se observa de manera relevante un paciente con diagnóstico de mucositis severa, con cultivo positivo para bacilo gram positivo *Corynebacterium striatum*; el cual recibió 55 días de tratamiento; que sobrepasa los esquemas de tratamiento a pesar de haber sido interconsultado por diferentes especialidades sin que se observara un seguimiento y/o solicitud de cambio o suspensión de tratamiento después de los 25 días de tratamiento con caspofungina, recibiendo una polifarmacia y diferentes tipos de antibióticos y antifúngicos, lo cual puede deberse a una sospecha de aspergilosis pulmonar y al deterioro clínico de la paciente. Sin embargo, se debió evaluar la resistencia del microorganismo adquirido, tanto a nivel comunitario o nosocomial, además evaluar el perfil farmacocinética, así como su actividad enzimática, razones que podrían explicar este indicio de fallo terapéutico.

## 9. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

En nuestro estudio 38 (74%) pacientes presentaban como enfermedad de base una patología hematológica, lo cual es parecido a lo encontrado en el estudio de prescripción-indicación para anti fúngicos sistémicos realizado en el Hospital Clínico San Carlos de Madrid donde encontraron un 51% de los pacientes con enfermedades de tipo hematológico u oncológico <sup>(25)</sup>. Por otra parte la población de estudio de acuerdo con el género se distribuyó así, 47% hombres y 53% mujeres; comparándolo con el estudio elaborado por Vazin y Cols, donde evaluaron la utilización de antifúngicos en pacientes neutropénicos hospitalizados con cáncer en un hospital universitario, la población de mujeres fue menor (27%) a la encontrada en nuestro estudio a diferencia la población de hombres fue mayor (73%) con la reportada en nuestros resultados; además de las condiciones de utilización en ambos estudios donde se observan fueron homogéneos y que no todos los pacientes se prescribieron bajo un mismo criterio, debido a las características basales diferentes de cada uno de ellos; por lo cual se realizaron descripciones generales y otras por tipo de fármaco, para tratar de sistematizar las diferencias de uso entre ellos. En este sentido, la clasificación utilizada en este tipo de estudios, ha permitido clasificar desde el punto de vista de la prescripción (uso profiláctico, tratamiento empírico o tratamiento microbiológico), utilizando en estos estudios estándares para la evaluación de los anti fúngicos utilizados en los mismos, teniendo en cuenta las fichas técnicas, indicaciones, selección, guías de uso <sup>(26)</sup>.

De acuerdo con las indicaciones de uso para la administración de caspofungina encontramos que los pacientes diagnosticados con neutropenia febril son los más prevalentes (31%), seguidos por sepsis sin especificar (12%) y bacteremia por *E. coli* (10%), relaciona en su estudio las indicaciones de uso para antifúngicos con los siguientes resultados neutropenia febril (13%), profilaxis (78%), aspergillosis (3%). Estos hallazgos se relacionan directamente con las indicaciones establecidas por las diferentes guías internacionales de tratamiento para manejo de infecciones micóticas en pacientes neutropénicos posquimioterapia <sup>(26)</sup>.

El 57% (N: 29) de los pacientes con prescripción de caspofungina no fueron interconsultados a Infectología. La interconsulta con Infectología es importante debido a que varios estudios reportan buenos resultados en la pertinencia de la terapia antifúngica instaurada y la optimización de recursos como lo destaca <sup>(27)</sup>. En su estudio de implementación de programas de administración de antifúngicos en un hospital francés universitario donde las recomendaciones impartidas por el especialista en enfermedades infecciosas disminuyo en 40% el uso de antifúngicos expresado en términos de DDD x 1000 días de hospitalización.( DDD 2003:1100 DDD 2011:600).



En todas las prescripciones de caspofungina de nuestro estudio las variables dosis, frecuencia, duración de tratamiento fueron acordes con los lineamientos establecidos en las guías internacionales adaptadas a la institución y a las políticas de uso racional de antimicrobianos internas. El estudio de utilización de caspofungina y voriconazol elaborado por Arnold Chan, encontró 3.4% de caspofungina y 12.5% de voriconazol no usado como está indicado por el ente regulador (FDA) <sup>(28)</sup>.

La enfermedad fúngica invasora en pacientes hemato-oncológicos y receptores de trasplante de precursores hematopoyéticos bajo la perspectiva de los criterios diagnósticos EORTC/MSGD durante el período de estudio se identificaron 41 episodios de EFI en 39 pacientes, 36 (87,8%) episodios se presentaron en pacientes con patología Hemato -Oncológicos, predominantemente pacientes con leucemia, algunos casos en pacientes con linfoma y ningún episodio identificado en pacientes con mieloma. Cinco (12,2%) correspondieron a receptores de TPH alogénico y no hubo casos identificados en receptores de TPH de cordón o autólogos <sup>(29)</sup>.

Se observa que al realizar revisión y evaluación del estudio de prescripción, indicación de caspofungina para pacientes adultos oncológicos el 74% del total de la población, encontrando que el 35% de los pacientes que recibieron tratamiento corresponden a pacientes con Leucemia Linfoblástica Aguda, seguido de Leucemia mieloide Aguda con un 29% y Mielomas múltiples con un 10% de proporción. Encontrando que la proporción de pacientes en ambos estudios la prevalencia de pacientes con Leucemias y Mielomas son similares las proporciones de este tipo de patologías. En ambos estudios se presentaron limitaciones ya que no se siguieron los protocolos de diagnóstico a los pacientes, sino que se basaron en los resultados obtenidos de exámenes solicitados y observación según la sospecha diagnóstica por el equipo tratante; considerándose que existen sub-diagnósticos de casos y en estos casos posibles errores de medicación.

De igual forma se puede demostrar en ambos estudios las Características generales del grupo de pacientes casos de aspergilosis como son edad, sexo, diagnóstico, que fueron tratados con caspofungina y voriconazol y como terapia inicial Anfotericina, siendo uno de los factores a considerar es que las herramientas diagnósticas actuales como el antígeno de galactomanano facilitando el diagnóstico de aspergilosis, lo cual puede llevar a que ésta se encuentre proporcionalmente más diagnosticado que aquellas EFI que carecen de marcadores serológicos y en ninguno de los estudios se presentó mortalidad asociada al caso de co-infección, por lo cual se considera en ambos resultados solamente los casos de aspergilosis probable y demostrada, continuaría siendo la primera causa de EFI en nuestros pacientes <sup>(29)</sup>.

## 10. CONCLUSIONES

La población del estudio se caracteriza por ser en un 53 % mujeres y un 47% hombres con un grupo etario predominante en el rango de 18 a 26 años equivalente a un 33% de la población. Con relación al diagnóstico y según el CIE-10, la leucemia linfoblástica aguda y leucemia mieloide aguda son los principales diagnósticos de ingreso con un 35% y 10% respectivamente, con lo que se concluye que la población expuesta a este tratamiento antimicótico tiene mayor relación con los diagnósticos de base de tipo hematológico e infeccioso.

El servicio de mayor prescripción de caspofungina es la especialidad de hematología con un 94 %, las patologías manejadas por esta especialidad son desordenes neoplásicos líquidos, cuya característica es el crecimiento anormal de las células del torrente sanguíneo, las cuales pueden transportarse por el organismo facilitando el proceso de metástasis. Dicha complejidad de esta patología conduce a protocolos de quimioterapia complejos y con un alto porcentaje de complicaciones, incluidos reingresos hospitalarios; que predisponen a los pacientes a inmunosupresión y por lo tanto a un mayor riesgo de contraer cualquier tipo de infección micótica por su patología de base.

Se validó comparando los lineamientos de la guías IDSA y las del INC para determinar que si cumplen. Dosis carga con un 100% para los pacientes a los cuales se les prescribió Caspofungina en la población de estudio, con una Dosis de mantenimiento de un 96%, la Frecuencia de administración se mantuvo para todos los pacientes cumpliendo con un 100%; .Para los pacientes que presentaban una falla hepática se les hizo ajustes de dosis con un 4% para disminuir el daño debido a su patología de base. La prueba de Galactomanano solo se realizó al 53% de los pacientes y faltó hacer está a un 47% Lo cual está por fuera de las guías ya que se les debe ordenar a todos los pacientes, para descartar un infección fúngica en proceso. Los pacientes con un recuento Neutrófilos de  $99 \mu\text{l}$  que corresponden a 45%, el riesgo de presentar Infección Micótica Invasora (IMI) depende de una forma muy significativa con el recuento absoluto de neutrófilos y que se debe tener en cuenta en pacientes de alto riesgo.

## 11. RECOMENDACIONES

Se sugiere la implementación de este tipo de estudios, con el fin de efectuar retroalimentación al personal médico y de enfermería y de esta forma, generar mejoras en las políticas de uso ya establecidas institucionalmente.

Crear concientización en todo el personal de salud para que siempre se realice adherencia a las guías implementadas en el INC.

De acuerdo con las guías en la mayoría de las infecciones del torrente sanguíneo la duración del tratamiento antifúngico es de 16 días y algunos tratamientos se debe entender hasta que la fiebre y la neutropenia se resuelva, sin embargo, los tratamientos se extendieron según criterio médico y recuperación de nivel de neutrófilos por encima de 500 $\mu$ l.

## 12. IMPACTO ESPERADO

Este estudio de utilización de Caspofungina nos permitirá evaluar el cumplimiento de los lineamientos establecidos en las guías y protocolos institucionales, en relación con las indicaciones para las cuales se prescribe este medicamento a los pacientes hospitalizados en el INC. Esta herramienta facilitara la participación activa del químico farmacéutico en el programa de anti infecciosos, para contribuir con al uso adecuado y racional que se le está dando.

## 13. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Pacheco, A. Una de las herramientas de ayuda clínica para el diagnóstico de la candidiasis invasiva es el determinar la presencia de antígenos mediante la prueba diagnóstica del Galactomanano, prueba que sirve como guía para el diagnóstico de la infección sobre todo en aquellos pacientes con alto riesgo. 2008. Disponible en:
2. <http://javeriana.edu.co/biblos/tesis/ciencias/tesis191.pdf>
3. Besteiro, S. Utilidad clínica de la detección del antígeno galactomanano de aspergillus en inmunosuprimidos. Anuario Fundación Dr Villavicencio. 2007:15.
4. Alison, G y Cols. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cáncer: 2010 update by the infectious diseases society of America. IDSA. CID 2011:52.
5. Ministerio de salud y protección social. Instituto Nacional de Cancerología- Empresa social del estado. 2014.
6. Instituto Nacional de Cancerología - ESE Colombia. Colombia: Ministerio de Protección Social; 2013 [cited 2014 Sep 09]. Available from: <http://www.cancer.gov.co/>
7. Gregorí Valdés BS. Estructura y actividad de los antifúngicos. Revista Cubana de Farmacia. 2005; 39(2):1-15
8. Aguado JM, Ruiz-Camps I, Muñoz P, Mensa J, Almirante B, Vázquez L, 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. Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. 2011; 29(5):345-61.
9. Catalan, M y Montejo, C. 2006. Antifúngicos sistémicos. Farmacodinamia y farmacocinética. Iberoam Micol 2006; 23:39-49.
10. Cuenca-Estrella M. [Antifungal agents in the treatment of systemic infections: Relevance of mechanism of action, activity profile and resistances]. Rev Esp Quimioter. 2010; 23(4):169-76.
11. Cortés L, Russi N JA. Equinocandinas. Revista chilena de infectología. 2011; 28:529-36
12. Hospital de Cabueñes. Informe para la Comisión de Farmacia y Terapéutica del Hospital de Cabueñes. In: Farmacia Sd, Medicamentos CdId, editors. 2009.
13. BIDART H T. Rol de voriconazol y caspofungina en terapia antifúngica. Revista chilena de infectología. 2004; 21:13-9.

14. Diomedi, A. Nuevos antifúngicos: Las equinocandinas. Rev Chil infect; 2004;21(2):89-101.
15. Catalan M, Montejo JC. [Systemic antifungals. Pharmacodynamics and pharmacokinetics]. Rev Iberoam Micol. 2006; 23(1):39-49.
16. PLM. Cancidas 2014. Available from:  
[http://www.medicamentosplm.com/home/productos/cancidas\\_solucion\\_inyectable/114/101/6785/162#](http://www.medicamentosplm.com/home/productos/cancidas_solucion_inyectable/114/101/6785/162#).
17. Barberan J, Mensa J, Farinas C, Llinares P, Serrano R, Menendez R, et al. [Recommendations of antifungal treatment in patients with low grade immunosuppression]. Rev Esp Quimioter. 2008; 21(2):127-42
18. Borrell Solé N. Nuevos antifúngicos: equinocandinas. In: Servicio de Microbiología HUSD, Palma de Mallorca, editor.: control Calidad Seimc. p. 7.
19. Aza, M, Garjon, F y Cols. 2003. Estudios de utilización de medicamentos. RCE AP.2008; 15.
20. Altamiras J, Bautista J, Puigventos F. Farmacoepidemiología y estudios de utilización de medicamentos. Farmacia Hospitalaria.541-74.
21. Arnau JM VA. Estudio de utilización de medicamentos. Medicamentos y Salud. 2000; 2:72-7.
22. Secretaria Distrital de Salud de Bogota, D.C.Dirección de Salud Pública. 2008. Uso prudente de antibióticos en instituciones prestadoras de servicios de salud.
23. Instituto Nacional de Cancerología. Manual programa anual de auditoria para el mejoramiento de la calidad en la atención en salud. 2013. p. 22.
24. República de Colombia Ministerio de Salud. Resolución N° 008430 de 1993. Disponible en:  
[http://www.unisabana.edu.co/fileadmin/Documentos/Investigacion/comite\\_de\\_etica/Res\\_8430\\_1993\\_-\\_Salud.pdf](http://www.unisabana.edu.co/fileadmin/Documentos/Investigacion/comite_de_etica/Res_8430_1993_-_Salud.pdf)
25. Alonso S, Arribi A, Vergas J, Martín M, Arce B, Portolés A, et al. Estudio piloto de utilización de antifúngicos sistémicos en el Hospital Clínico San Carlos. Propuesta de un método de estudio. (Spanish). Revista Española De Quimioterapia [serial on the Internet]. (2009, Sep), [cited October 9, 2015]; 22(3): 127-134. Available from: MedicLatina.
26. Vazin A, Davarpanah M, Ghalesoltani S. Antifungal agent utilization evaluation in hospitalized neutropenic cancer patients at a large teaching hospital. Drug,

Healthcare And Patient Safety [serial on the Internet]. (2015, June 1), [cited October 9, 2015]; 797-102. Available from: Scopus®.

27. Alfandari S, Berthon C, Coiteux V. Original article: Antifungal stewardship: Implementation in a French teaching hospital. *Médecine Et Maladies Infectieuses* [serial on the Internet]. (2014, Apr 1), [cited October 9, 2015]; 44:154-158. Available from: ScienceDirect.
28. Ascioğlu S, Chan K. Utilization and Comparative Effectiveness of Caspofungin and Voriconazole Early after Market Approval in the U.S. *Plos ONE* [serial on the Internet]. (2014, Jan), [cited October 9, 2015]; 9(1): 1-7. Available from: Academic Search Complete.
29. Ricardo R, Gino F, Ana María G, Eric O, Jorge O, Bruno N, et al. Enfermedad fúngica invasora en pacientes hemato-oncológicos y receptores de trasplante de precursores hematopoyéticos bajo la perspectiva de los criterios diagnósticos EORTC/MSG / Invasive fungal disease in hemato-oncological and hematopoietic stem cell transplantation patients from Hospital Clínico Universidad Católica, Santiago-Chile using revised EORTC/MSG diagnostic criteria. *Revista Chilena De Infectología* [serial on the Internet]. (2009), [cited October 9, 2015]; (3): 212. Available from: SciELO.

