

UNIVERSIDAD DE COSTA RICA

FACULTAD DE FARMACIA

INFORME FINAL DE PRÁCTICA DIRIGIDA

Hospital Clínica Bíblica

**Evaluación del uso de antifúngicos sistémicos en el ambiente hospitalario privado de
Costa Rica.**

**Incidencia, manejo y prevención del riesgo de prolongación del intervalo QT en el
ambiente hospitalario privado de Costa Rica.**

María del Rocío Escalona Rodríguez

B22342

Abigail Fallas Mora

B25231

Grettel Daniela Trigueros Hernández

B16614

Comité asesor:

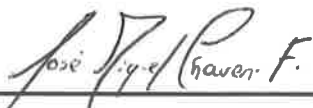
Dr. José Miguel Chaverri Fernández

Dr. José Pablo Díaz Madriz

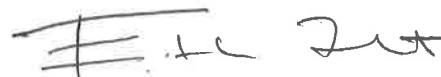
Dr. Esteban Zavaleta Monestel

Enero – Junio, 2019

“Esta Práctica Dirigida fue aceptada por la Comisión de Trabajos Finales de Graduación de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Costa Rica, como requisito parcial para optar al grado y título de Licenciatura en Farmacia”



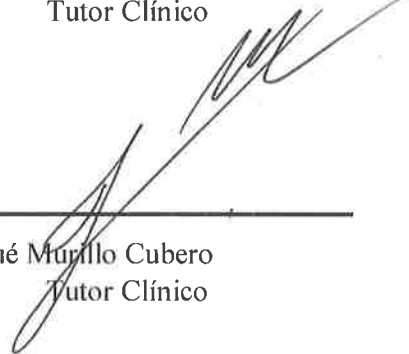
Dr. José Miguel Chaverri Fernández
Tutor Académico



Dr. Esteban Zavaleta Monestel
Tutor Clínico



Dr. José Pablo Díaz Madriz
Tutor Clínico



Dr. Josué Murillo Cubero
Tutor Clínico



Dr. Luis Esteban Hernández Soto
Lector



María del Rocío Escalona Rodríguez
Sustentante



Abigail Fallas Mora
Sustentante



Grettel Daniela Trigueros Hernández
Sustentante

Tabla de contenido

Resumen del Trabajo de Investigación de Práctica Dirigida	4
Evaluación del uso de antifúngicos sistémicos en el ambiente hospitalario privado de Costa Rica	4
Incidencia, manejo y prevención del riesgo de prolongación del intervalo QT en el ambiente hospitalario privado de Costa Rica	6
Marco Teórico de Referencia	8
Objetivos generales	10
Objetivos específicos	10
Referencias Bibliográficas	11
Memoria de las actividades realizadas durante la Práctica Dirigida de Graduación	12
Memoria de actividades de Rocío Escalona Rodríguez	12
Memoria de actividades de Abigail Fallas Mora	16
Memoria de actividades de Grettel Daniela Trigueros Hernández	19

Resumen del Trabajo de Investigación de Práctica Dirigida

Escalona R, Fallas A, Trigueros D. Informe Final de Práctica Dirigida en Hospital Clínica Bíblica, con los trabajos de investigación titulados “Evaluación del uso de antifúngicos sistémicos en el ambiente hospitalario privado de Costa Rica” e “Incidencia, manejo y prevención del riesgo de prolongación del intervalo QT en el ambiente hospitalario privado de Costa Rica”. San José, Costa Rica: Facultad de Farmacia, Universidad de Costa Rica; 2019.

Evaluación del uso de antifúngicos sistémicos en el ambiente hospitalario privado de Costa Rica

Comité asesor: Chaverri J, Díaz J, Zavaleta E.

En la actualidad se ha visto un incremento significativo en la incidencia de infecciones fúngicas, particularmente aquellas adquiridas a nivel intrahospitalario. Este tipo de infecciones además constituye un problema importante en el ámbito hospitalario debido a su alta tasa de mortalidad. Una de las principales problemáticas relacionadas con estas especies de hongos radica en la alta incidencia de resistencia que han desarrollado a los azoles, la terapia antifúngica más empleada para el manejo de estas infecciones.

El presente estudio pretende recopilar y analizar los datos pertinentes durante los períodos establecidos, con el fin de reunir la información necesaria para facilitar la implementación de una política hospitalaria que permita realizar un uso óptimo de estos fármacos, y así obtener el mejor resultado clínico, con un mínimo de reacciones adversas y procurando una reducción en la resistencia antifúngica.

Se realizó un estudio observacional retrospectivo en pacientes mayores de 18 años, atendidos en la Unidad de Cuidados Intensivos, Unidad Coronaria y Cuidados Intermedios del Hospital Clínica Bíblica, que tuvieron una estancia hospitalaria mayor a 48 horas y recibieron

terapia antifúngica sistémica. Para la muestra seleccionada se realizó un análisis de la terapia antifúngica prescrita según el diagnóstico registrado en los programas informáticos Gestión de Pacientes Hospitalizados (GPH) y Sistema Integrado de Gestión Hospitalaria (SIGH). Posteriormente se evaluó la terapia mediante la aplicación de un puntaje validado para este fin.

Los resultados indican que no existía necesidad para la instauración de una porción importante de las terapias antifúngicas sistémicas prescritas en el período en estudio, sin embargo, en la mayoría de los casos la selección del agente antifúngico inicial fue adecuada según los lineamientos internacionales consultados y la descripción epidemiológica realizada. Además, se determinó que los dos errores más frecuentes en la prescripción de la terapia antifúngica son la falta de ajustes microbiológicos y la duración inadecuada del tratamiento, ambos asociados a la ausencia de cultivos microbiológicos. Por último, al realizar una descripción epidemiológica, resultó evidente que el hospital se encuentra en el límite en la proporción de especies *albicans* y no *albicans* aisladas; esto representa un riesgo, ya que las especies no *albicans* presentan una mayor resistencia a los antifúngicos disponibles en la actualidad.

Se concluye que existe la necesidad de desarrollar guías clínicas institucionales, en las cuales se promueva un uso responsable de los agentes antifúngicos, y centrar los esfuerzos en lograr una identificación rápida y certera de los casos que ameriten la instauración de una terapia de este tipo, y en fomentar la realización de cultivos microbiológicos en estos pacientes con el fin de garantizar una elección y duración de la terapia óptimas.

Palabras Clave: Antifúngicos, Infecciones fúngicas invasivas, Candidiasis, Candidemia, Consumo de antifúngicos

Incidencia, manejo y prevención del riesgo de prolongación del intervalo QT en el ambiente hospitalario privado de Costa Rica

La prolongación del intervalo QTc es un factor que se asocia en gran medida a la aparición de arritmias ventriculares (*Torsade de Pointes*) que pueden llegar a ser generadoras de muerte súbita. De igual manera, esta alteración electrocardiográfica se ha asociado con la postergación del egreso hospitalario y el aumento en el riesgo a presentar eventos cerebrovasculares, así como a un incremento de la mortalidad debida a causas cardiovasculares en general.

El presente estudio pretende evaluar la prevención, el manejo y la incidencia del riesgo de prolongación del intervalo QT en los pacientes del Hospital Clínica Bíblica durante los períodos establecidos y, si fuese necesario, proponer intervenciones a través del servicio de farmacia del hospital para la elaboración de un protocolo hospitalario que busque orientar al profesional en ciencias de la salud en la prevención de las posibles complicaciones asociadas a la prolongación de este intervalo.

En el período de enero a diciembre del 2018, se evaluó de manera retrospectiva a 141 pacientes que recibieron terapia farmacológica con medicamentos que tienen evidencia de producir un incremento del riesgo de prolongación del intervalo QT. A estos se les realizó una revisión tanto del expediente físico como digital. A todos los pacientes se les aplicó el puntaje RISQ-PATH (tabla 1), para evaluar el nivel de riesgo de prolongación del intervalo QT que presentaron durante el internamiento.

En el estudio se determinó que un 80% de los pacientes incluidos, presenta un riesgo alto de prolongación del intervalo QT según el puntaje utilizado. Además, se encontró que del total de pacientes con riesgo alto (113), solamente a 64 se les realizó un electrocardiograma al momento del ingreso hospitalario y que 22 de ellos presentaron una prolongación del intervalo QT [QTc \geq 450 (♂) / 470(♀) ms]. Por otro lado, se logró identificar a 5 pacientes quienes no presentaron un intervalo QTc prolongado en el momento de su ingreso hospitalario, sin embargo, sufrieron una prolongación del mismo durante su internamiento. En estos 5 pacientes,

los fármacos con riesgo de prolongación del intervalo QT más utilizados fueron amiodarona, quinolonas (moxifloxacino y ciprofloxacino) y fluconazol. Por último, de los 141 pacientes analizados, 23 de ellos tenían una arritmia como antecedente personal patológico y 14 de estos sufrieron una complicación de su arritmia durante el internamiento. Los 7 pacientes restantes no presentaban antecedentes de arritmias, pero desarrollaron una durante el internamiento.

Se concluye que es necesario implementar estrategias que permitan una mejor monitorización del intervalo QTc con el objetivo de prevenir las complicaciones asociadas con la prolongación de este intervalo. Además, es importante siempre que sea posible, controlar aquellos factores de riesgo que sean prevenibles como la elección de una farmacoterapia que aumente el riesgo.

Palabras Clave: Intervalo QT, Electrocardiograma, *Torsade de Pointes*, Arritmia, RISQ-PATH score

Marco Teórico de Referencia

Los medicamentos son uno de los pilares más importante en los que se basa el abordaje del proceso de recuperación, curación o prevención de las enfermedades.^{1,2} La Farmacia como ciencia de la salud es interdisciplinaria y aplicada, esta tiene como fin, contribuir a mejorar el nivel de vida de la población por medio de los medicamentos y su interacción con los organismos vivos. El farmacéutico juega un papel como dispensador de medicamentos y proveedor de salud, responsable de que el paciente obtenga la terapia de medicamentos óptima para la prevención y el tratamiento de sus enfermedades.³ El farmacéutico debe liderar las acciones en las que el medicamento se encuentra involucrado, recordando que la formación que recibe considera al medicamento y su entorno como objeto de estudio.

La farmacia clínica por su parte es la disciplina de las ciencias de la salud donde el farmacéutico provee de atención al paciente, optimizando la terapia medicamentosa que este recibe, promoviendo la salud, recuperación y prevención de enfermedades.³ La práctica en farmacia clínica engloba la filosofía de la Atención Farmacéutica, la Farmacoterapia y mezcla el cuidado del paciente con el conocimiento especializado, la experiencia y el buen juicio del profesional buscando optimizar la respuesta a través de la terapia establecida.^{3,4}

La farmacia clínica se ve influenciada por la rapidez con la que los conocimientos científicos evolucionan, el incremento en los métodos diagnósticos.³ Para que el farmacéutico clínico pueda alcanzar las metas terapéuticas de sus pacientes debe aplicar los lineamientos terapéuticos basados en la evidencia científica, las nuevas tecnologías emergentes, la ética, lo social, cultural, económico y sobre todo sus principios profesionales. En los sistemas de salud el farmacéutico clínico debe convertirse en el experto en farmacoterapia.^{3,5} La principal responsabilidad del farmacéutico clínico es entonces maximizar la efectividad de los tratamientos, minimizando los riesgos asociados a los efectos adversos que se pueden generar a partir del tratamiento y monitorizar la respuesta clínica en el tiempo; y para lograrlo de una manera efectiva debe reforzar sus conocimientos y especializarse, enfatizando en al menos ciertas áreas específicas como: farmacocinética, farmacovigilancia, biofarmacia, ensayos

clínicos, investigación, guía e información de medicamentos y por supuesto en farmacología y farmacoterapia.

En el ámbito hospitalario el uso de fármacos usualmente está orientado a recuperar el estado de salud de los pacientes y por tanto las acciones que se emprenden deben ser precisas y con frecuencia rápidas. El objetivo de monitorizar fármacos permite individualizar el tratamiento farmacológico en los pacientes y lograr por lo tanto suplir las necesidades de cada uno obteniendo mejores resultados en menor tiempo.^{7,8}

La Facultad de Farmacia a través de su Centro de Investigación (Instituto de Investigaciones Farmacéuticas: INIFAR), el Centro Nacional de Información de Medicamentos y sus Departamentos ha tratado a través de los años de desarrollar la investigación en el área de la farmacia clínica. A partir del año 2006 se comienza a incrementar esta línea investigativa mediante el desarrollo de actividades clínicas ejecutadas por los internos en Farmacia y sus tutores, involucrando de manera importante lo que acontece en los Hospitales Nacionales, tanto públicos como privados.

Muchos de estos trabajos han llegado a buen término, han suministrado experiencia a los investigadores involucrados y se han traducido, un número importante de ellas, en publicaciones. Estos trabajos han podido brindar un análisis de los aspectos clínicos y farmacoterapéuticos desde la perspectiva farmacéutica, aportando volumen a esta interesante línea de investigación y publicando sus resultados en diferentes revistas nacionales como internacionales proyectando de esta manera la labor realizada en la Facultad.

Objetivos generales

1. Aplicar los conocimientos adquiridos en la carrera con el fin de optimizar la farmacoterapia y seguridad de los tratamientos asignados a los pacientes en el ámbito hospitalario privado.
2. Desarrollar una investigación que resuelva un problema del Hospital o del Departamento de Farmacia.

Objetivos específicos

1. Analizar la farmacoterapia utilizada en los pacientes hospitalizados.
2. Examinar las características más importantes que se asocian a la adecuada farmacoterapéutica establecida en los pacientes hospitalizados.
3. Aplicar los programas de Seguridad de Medicamentos establecidos en el Hospital.
4. Colaborar con la implementación de Protocolos o Políticas siguiendo los estándares de Joint Commission International.
5. Promover el intercambio de ideas y criterios relacionados al quehacer farmacéutico en el área clínica, con los distintos profesionales en salud involucrados.
6. Participar en las diferentes actividades clínicas que ofrece la farmacia de hospital y consulta externa del Hospital Clínica Bíblica.

Referencias Bibliográficas

1. Sáenz D. EUM: Revisión comparativa de los perfiles de consumo de antibióticos entre hospitales nacionales. Revista Costarricense de Salud Pública. 1999; Vol 8. Numero 14.
2. http://www.ccss.sa.cr/html/comunicacion/noticias/2006/08/n_46.html. Accesado el 1 de marzo 2010
3. American College of Clinical Pharmacy. The definition of Clinical Pharmacy. Pharmacotherapy 2008; 28(6): 816-817
4. V. Gallardo, M. Ruiz. Manual de Introducción a la farmacia clínica. Granada. Editorial Universidad de Granada, 2003.
5. Chan-Acón W., Zumbado-Gutiérrez R., Gómez-Sánchez G., Badilla-Baltodano B. 2008. Caracterización de la prescripción de antihistamínicos en la Consulta Externa de un Hospital Nacional. Fármacos. En prensa.
6. Rodríguez JM, Aguirre C, García M, Palop R. Farmacovigilancia. Farmacia Hospitalaria.
7. Arguedas-Quesada JA. La interacción de clopidogrel con los inhibidores de la Bomba de protones. Actualidad Médica Periódica. 2009. Vol 99
8. Conde M, Ramos C. Farmacocinética Clínica. Monitorización de niveles plasmáticos de fármacos. Capítulo 26. Pág: 349- 353

Memoria de las actividades realizadas durante la Práctica Dirigida de Graduación

Memoria de actividades de Rocío Escalona Rodríguez

Durante la Práctica Dirigida de Graduación se realizaron tres rotaciones distintas, con una duración de aproximadamente 3 semanas cada una. Estas rotaciones fueron en farmacia clínica, farmacia hospitalaria y en la farmacia de medicina nuclear. En cada uno de estos servicios se desarrollaron actividades en las cuales fue necesario poner en práctica diversos conocimientos y habilidades adquiridas a lo largo de la carrera. Estas actividades se enlistan en la Tabla 1, así como el período de la práctica durante el cual se llevaron a cabo.

Tabla 1. Actividades realizadas durante la Práctica Dirigida de Graduación.

Actividad	Enero	Febrero	Marzo	Abril	Mayo	Junio
Elaboración de perfiles clínicos y monitorización de pacientes mediante GPH	X	X	X	X	X	X
Intervenciones con personal médico y de enfermería	X	X	X	X	X	X
Revisión bibliográfica de temas relevantes	X	X	X	X	X	X
Presentación de casos semanales	X	X	X	X	X	X
Reconciliación de medicamentos a pacientes hospitalizados		X	X	X	X	X
Identificación y reporte de reacciones adversas a medicamentos	X	X	X	X	X	X
Educación a pacientes con egreso hospitalario respecto a su farmacoterapia	X	X	X	X	X	X

Preparación de soluciones intravenosas, nutriciones parenterales y quimioterapéuticos		X			X	
Labores del Farmacéutico Hospitalario	X	X	X	X	X	X
Calibración y realización de controles diarios en equipo de medicina nuclear					X	
Revisión de carros de paro, refrigeradores y stock de medicamentos	X	X	X	X	X	X
Charlas de educación médica continua		X	X	X	X	X

Elaboración de perfiles clínicos y monitorización de pacientes mediante sistema para Gestión de Pacientes Hospitalizados (GPH)

A cada uno de los pacientes hospitalizados en Tercer Piso, Intermedios Oeste, Intermedios Este, Unidad de Cuidados Intensivos y Unidad Coronaria se le elaboró un perfil clínico, diseñado por el farmacéutico clínico del hospital, con el fin de monitorizar su farmacoterapia así como la evolución de sus patologías. La información recolectada incluye datos personales del paciente (sexo, edad, alergias), su diagnóstico de ingreso y comorbilidades, valores de laboratorio y la farmacoterapia instaurada. Esto permitió un análisis diario de las dosis utilizadas, la necesidad de realizar ajustes asociados a otras patologías del paciente (insuficiencia renal o hepática), así como la frecuencia de administración de cada uno de los medicamentos, además de una revisión de las interacciones medicamentosas relevantes.

Intervenciones con personal médico y de enfermería

En caso de detectarse algún error de medicación, así como interacciones medicamentosas relevantes, se comentó el caso con el farmacéutico clínico con el fin de decidir la necesidad de realizar algún tipo de intervención, ya fuese con el médico tratante o con el personal de enfermería encargado del piso correspondiente. Inicialmente estas intervenciones eran registradas en un documento de Excel, sin embargo a partir del mes de Mayo fue posible introducirlas directamente en el GPH para que así fueran accesibles para el farmacéutico clínico y las demás compañeras internas.

Además, fue posible brindar información sobre dosificación, tiempo de infusión, concentración máxima, compatibilidad entre medicamentos y demás consultas que surgieron durante las visitas a piso, en especial por parte del personal de enfermería.

Revisión bibliográfica de temas relevantes

Según los distintos casos que se analizaron durante el internado y diversas tareas asignadas por los tutores clínicos, se realizó investigación de diferentes temas siempre enfocada hacia la farmacoterapia, fisiopatología y manejo de las diversas patologías, así como consulta de guías clínicas internacionales e investigación sobre fármacos novedosos en el país.

Presentación de casos semanales

Se realizaron sesiones clínicas semanales con el tutor académico, con el fin de analizar con mayor profundidad algunos pacientes de interés. Durante estas sesiones clínicas se analizaron las patologías y comorbilidades que presentaban los pacientes, así como el manejo de cada una de ellas, con el fin de determinar si existía alguna intervención que podía realizarse por medio del farmacéutico clínico.

Reconciliación de medicamentos a pacientes hospitalizados

Siempre que fue posible, valorando el estado funcional de los pacientes y su disponibilidad, se realizó una pequeña entrevista con el fin de conocer cuál era su tratamiento crónico, los principios activos o marcas y el esquema de dosificación prescrito, y la razón por la que tomaban cada uno de ellos. Además, cada vez que estos medicamentos fueron enviados a la farmacia para ser etiquetados y para una revisión de las fechas de vencimiento, se introdujeron todos estos datos en el GPH para que fuesen de fácil acceso para los demás profesionales en salud.

Identificación y reporte de reacciones adversas a medicamentos

En caso de que se detectara, durante la revisión diaria del expediente físico o digital de cada uno de los pacientes o durante el cambio de turno de enfermería, la presencia o sospecha de algún tipo de reacción adversa a medicamentos se realizó el reporte mediante la “Boleta Amarilla” del Ministerio de Salud.

Educación a pacientes con egreso hospitalario respecto a su farmacoterapia

Durante todo el internado se brindó educación oral y escrita (CareNotes) a todos los pacientes sobre los medicamentos prescritos para el egreso hospitalario, se brindaron indicaciones especiales cuando era necesario y se evacuaron las consultas realizadas.

Preparación de soluciones intravenosas, nutriciones parenterales y quimioterapéuticos

Durante las rotaciones en la farmacia hospitalaria se prepararon diversas soluciones para la administración intravenosa, además de nutriciones parenterales. Además se tuvo la oportunidad de preparar quimioterapias con la guía del farmacéutico oncológico.

Labores del Farmacéutico Hospitalario

Se realizó la revisión y el despacho de recetas tanto para pacientes hospitalizados como externos. Además se realizó una revisión de la etiqueta elaborada por el personal auxiliar, para confirmar la identidad del paciente, el medicamento correcto, así como el régimen de dosificación, la vía y la presencia de alergias en el paciente.

Calibración y realización de controles diarios en equipo de medicina nuclear

Durante la rotación en el servicio de medicina nuclear, parte de las labores diarias consistían en la revisión del sello en el carro de paro, la revisión del desfibrilador y el tanque de oxígeno y la calibración de los instrumentos para la medición de radiación y dosificación del servicio. Además se asistió al regente encargado en la preparación de radiofármacos y se revisaron diferentes imágenes con los imagenólogos del servicio.

Revisión de carros de paro, refrigeradores y stock de medicamentos

Todos los lunes se realizó una revisión de las cantidades de medicamentos presentes en los carros de paro, mientras que el primer lunes de cada mes se realizó la revisión de las fechas de vencimiento. En cada una de las revisiones de carro de paro, además se controló la temperatura de los refrigeradores que se encuentran en el cuarto de medicamentos. Por último, la revisión de stocks de medicamentos se llevó a cabo una vez al mes.

Charlas de educación médica continua

Cada jueves se asistió a las charlas de Educación Médica Continua que organiza el Hospital Clínica Bíblica para el personal.

Memoria de actividades de Abigail Fallas Mora

Durante los seis meses de práctica dirigida, se realizaron tres tipos de rotaciones de aproximadamente tres semanas cada una en los siguientes servicios: Farmacia de Urgencias, Elaboración de perfiles de pacientes de la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) y Cuidados Intermedios Este y Elaboración de perfiles de pacientes de Cuidados Intermedios Oeste y Tercer piso Este.

Actividades desarrolladas:

- Elaboración de perfiles clínicos y monitorización de pacientes por medio del expediente digital y físico.

A cada paciente se le elaboró un perfil clínico, elaborado por el farmacéutico clínico del Hospital Clínica Bíblica. La información contenida en el perfil incluye datos demográficos y clínicos de los pacientes, como el sexo, la edad y los antecedentes personales patológicos y no patológicos, así como sus alergias y diagnóstico de ingreso.

Además, en cada perfil se anotaron cada uno de los medicamentos administrados al paciente durante su internamiento, con su respectiva dosis, vía de administración y horario. Diariamente, se revisaron los cambios en la farmacoterapia instaurada y se realizaron revisiones cruzadas con el expediente físico (en caso de que se encontraran notas al respecto). Además, se hizo revisión de la posología de los medicamentos y se revisaron las posibles interacciones medicamentosas entre los mismos, revisando también que todas las patologías del paciente estuvieran siendo tratadas adecuadamente con los medicamentos adecuados.

- Reconciliación de medicamentos a pacientes hospitalizados.

A cada paciente, cuando era posible y si el paciente no sufría de algún impedimento mental o físico o se encontraba en estado de sedación, se le consultó personalmente (o en caso necesario a un familiar) sobre los medicamentos que utilizaba en el hogar, ya fuera de uso crónico o agudo. Se consultó por el medicamento, dosis, vía de administración y razón de su utilización, con el fin de encontrar posibles interacciones o duplicación con la farmacoterapia indicada en el hospital.

- Intervenciones farmacoterapéuticas a personal médico.

Durante la realización de los perfiles clínicos de los pacientes, se detectaron posibles errores de medicación (dosis, intervalos de dosificación, interacciones clínicamente significativas, contraindicaciones, entre otros), los cuales se reportaron al farmacéutico clínico para que este determinara la necesidad de la realización de una intervención con el personal médico. También se reportaron anomalías respecto a la función renal, hepática, química sanguínea, pruebas hematológicas y diagnósticos importantes de los pacientes. Además, se hizo especial énfasis a la terapia antibiótica, en caso de que existiera duplicidad de espectro o dosis no ajustadas según las insuficiencias de los pacientes.

- Intervenciones farmacoterapéuticas a personal de enfermería.

Se realizaron intervenciones al personal de enfermería en los casos en que se encontraran anomalías en la transcripción de la receta del paciente, ya fuera en la dosis o en la vía de administración. También se les brindó información sobre vías de administración y sobre la compatibilidad intravenosa de distintos medicamentos.

- Salidas de pacientes.

Durante las rotaciones en farmacia de Urgencias, se realizaron boletines con información sobre los medicamentos, mediante la aplicación de CareNotes de Micromedex y por medio de los boletines con información que el Hospital Clínica Bíblica realizó para los medicamentos que no se encuentran en esta plataforma. Siempre que fuera posible, se habló con los pacientes y sus familiares sobre la correcta utilización de los medicamentos, así como la necesidad de cumplimiento de las pautas, además de la forma de administración, en el caso de los inhaladores y lápices de insulina.

- Farmacovigilancia.

Cuando se sospechó y se confirmó una reacción adversa de una paciente a los medicamentos indicados, se realizó un reporte de reacción adversa por medio de una tarjeta amarilla y se entregó de manera personal al farmacéutico de hospital encargado de las mismas.

- Charlas de educación médica continua.

Cada jueves de por medio, se participó en las charlas que el Hospital Clínica Bíblica brinda al personal en salud para la educación continua.

- Revisión de carritos de paro y carritos de stock de medicamentos.

Se revisó en cada caso, que las cantidades encontradas en los carritos fuera igual a la establecida, y que las fechas de los mismos estuvieran vigentes. En los carritos de paro se retiraron los excesos de medicamentos y se llevaron a la farmacia de urgencias y se hicieron cambios de los medicamentos con un período prudente antes de su fecha de vencimiento.

- Revisión de carritos de medicamentos de pacientes hospitalizados.

Se verificó que cada uno de los medicamentos de los pacientes se encontrara dentro de los carritos de unidosis, además de verificar su etiquetado e integridad. Se realizó lo mismo con los medicamentos en refrigeración, y cuando fue necesario los medicamentos sobrantes se devolvieron a la farmacia de Urgencias.

- Labores de farmacéutico hospitalario.

Durante las rotaciones en la Farmacia de Urgencias, se realizó la revisión de recetas, revisión de dosis y organización de medicamentos psicotrópicos y estupefacientes, así como el despacho de recetas.

- Preparación de soluciones y nutriciones parenterales.

Durante las rotaciones en Farmacia de Urgencias, se colaboró en la preparación de soluciones y nutriciones parenterales, en la compañía del personal de la farmacia.

- Análisis y revisión de casos clínicos.

Se comentaron y discutieron casos clínicos particulares y llamativos con el tutor académico, con quien además se plantearon soluciones a los problemas o situaciones de los pacientes, esto también para detectar posibles errores de medicación en los que fuera necesario intervenir con el personal médico o de enfermería.

Memoria de actividades de Grettel Daniela Trigueros Hernández

Durante la Práctica Dirigida de Graduación se realizó una serie de actividades en las cuales se pusieron en práctica habilidades y conocimientos previos, además permitió la adquisición de otros conocimientos necesarios para poder cumplir con las tareas asignadas. A continuación, se enlistan dichas actividades:

- ✓ Realización de perfiles farmacoterapéuticos de pacientes hospitalizados
- ✓ Presentación de casos semanales
- ✓ Farmacovigilancia
- ✓ Revisiones bibliográficas
- ✓ Revisión de carros de paro del hospital y stock de medicamentos
- ✓ Educación acerca de terapia farmacológica a pacientes con egreso hospitalario
- ✓ Reconciliaciones de medicamentos de pacientes hospitalizados
- ✓ Área estéril
- ✓ Despacho de medicamentos a pacientes hospitalizados
- ✓ Atención de consultas a pacientes externos
- ✓ Educación médica continua
- ✓ Preparación de unidosis
- ✓ Radiofarmacia

Realización de perfiles farmacoterapéuticos de pacientes hospitalizados: La totalidad de la práctica dirigida se dividió en tres diferentes rotaciones con una duración de 3 semanas:

- Unidad de cuidados intensivos, intermedios este y maternidad.
- Departamento de intermedios oeste y tercer piso.
- Farmacia hospitalaria.

Al rotar en cualquiera de las 2 primeras jornadas, se revisó en el GPH (Gestión de pacientes hospitalizados) la información de cada paciente y se verificaron las indicaciones medicamentosas establecidas a cada paciente de acuerdo con su condición clínica (edad, función renal, función hepática, comorbilidades, antecedentes patológicos...). Se revisó el perfil clínico de todos los pacientes y se buscaron interacciones entre los medicamentos. Además, cuando

fuere necesario se buscaba información en el expediente físico o se consultaba con enfermería. Al realizar esta actividad, fue posible identificar errores de medicación que posteriormente, mediante intervenciones farmacoterapéuticas con el médico o enfermería, se lograron prevenir o resolver. Sumado a esto, se participó en sesiones interdisciplinarias en las cuales, junto con otros profesionales de la salud se evaluó la condición de cada uno de los pacientes correspondientes, y en caso de ser necesario se intervino para mejorar el manejo de los medicamentos.

Presentación de casos semanales: Se realizaron sesiones clínicas semanales con el objetivo de evaluar el aborbaje farmacoterapéutico de cada paciente mediante la presentación de casos clínicos. Se identificaron posibles recomendaciones que luego fueron expuestas al farmacéutico clínico para determinar la necesidad de hablar con el médico.

Farmacovigilancia: Durante la revisión diaria de todos los pacientes hospitalizados se identificaron reacciones adversas a distintos medicamentos, se realizó el informe respectivo y se entregó al farmacéutico asignado para enviarlas al Ministerio de Salud.

Revisiones bibliográficas: Se realizaron investigaciones de diferentes temas dependiendo de las necesidades del hospital, de un paciente en específico, o para ampliar el conocimiento acerca de una patología y su adecuado abordaje para lograr una farmacoterapéutica óptima.

Revisión de carros de paro del hospital y stock de medicamentos: Todos los lunes se verificó que todos los carros de paro del hospital contaran con la cantidad correcta de cada uno de los medicamentos establecidos. Además, el primer lunes se revisaron fechas de vencimiento y los medicamentos próximos a vencer (3 meses) se cambiaron. Sumado a lo anterior, cada mes se revisó el stock de medicamentos de todos los servicios del hospital, revisando fechas de vencimiento y realizando un conteo de los medicamentos, esto fue informado al farmacéutico clínico.

Educación acerca de terapia farmacológica a pacientes con egreso hospitalario: Se entregaron los medicamentos de salida a los pacientes junto con educación escrita obtenida de la base de datos Micromedex, posteriormente, cuando fue posible, se le brindó educación presencial de toda la terapia farmacológica al paciente y se evacuaron dudas.

Reconciliación de medicamentos: Al ingreso de cada paciente, se verificó si se realizó el proceso de reconciliación de medicamentos, en caso de ausencia del mismo, se procedió a realizarlo de manera presencial con el paciente, mediante una entrevista para conocer todo su tratamiento crónico y comorbilidades para detectar alguna omisión o discrepancia

Área estéril: Se elaboraron soluciones de electrolitos, nutriciones parenterales y quimioterapias, con previa revisión de todos los procedimientos institucionales para el área.

Despacho de medicamentos a pacientes hospitalizados: Durante las rotaciones en farmacia hospitalaria, por medio del sistema se revisó las requisiciones provenientes de piso y antes de despacharlas se verificó su correcto etiquetado, dosis, exámenes de laboratorio y exámenes recientes del paciente. Se atendieron consultas telefónicas de diferentes profesionales de la salud referente a dosis, elección de medicamento, métodos de administración, entre otros.

Consulta a pacientes externos: Como parte de las labores en farmacia de hospital, también se pudo realizar funciones de un farmacéutico de comunidad ya que se brinda atención a pacientes externos. Se atendieron consultas acerca de medicamentos y también se verificó dosis, paciente y un correcto etiquetado.

Educación médica continua: Todas las semanas se asistió a charlas que ofrece el Hospital Clínica Bíblica al personal. Además, se participó en otras charlas impartidas por visitantes médicos acerca de diferentes medicamentos.

Preparación de unidosis: En la jornada nocturna se despachó los medicamentos necesarios para cubrir las dosis prescritas a cada uno de los pacientes hospitalizados por un periodo de 24 horas, de 6 a 6.

Radiofarmacia: Durante la última rotación fue posible asistir en labores de la radiofarmacia del hospital. Se ayudó a la calibración de equipos, lectura de recetas, asistencia en preparación de radiofármacos y además fue posible observar estudios que se realizaron a los pacientes.

Trabajos de investigación de la Práctica Final Dirigida

Universidad de Costa Rica
Facultad de Farmacia

**Evaluación del uso de antifúngicos sistémicos en el ambiente hospitalario privado de
Costa Rica.**

Rocío Escalona Rodríguez B22342
Abigail Fallas Mora B25231
Daniela Trigueros Hernández B16614

Comité asesor

Dr. José Miguel Chaverri Fernández
Dr. José Pablo Díaz Madriz
Dr. Esteban Zavaleta Monestel

Hospital Clínica Bíblica

San José, Costa Rica

2019

Tabla de contenido

Justificación	3
Objetivos	5
Objetivo general	5
Objetivos específicos	5
Hipótesis	6
Marco teórico	7
Metodología	12
Lugar del estudio y selección de pacientes	12
Diseño del estudio y recolección de datos	¡Error! Marcador no definido.
Resultados	18
Características demográficas y clínicas de la población	18
Adecuación de la terapia antifúngica	23
Discusión	30
Conclusiones	40
Referencias	42

Justificación

En la actualidad se ha visto un incremento significativo en la incidencia de infecciones fúngicas, particularmente aquellas adquiridas a nivel intrahospitalario. Esta tendencia se asocia en gran medida a los avances en el campo de medicina y cirugía, que han llevado a desarrollar e implementar terapias cada vez más invasivas para el tratamiento de diversas patologías, como lo es la colocación de catéteres en vías centrales. Además, ha ocurrido un aumento en la cantidad de pacientes con compromiso inmunológico asociado a terapias farmacológicas, lo cual contribuye a esta problemática ya que esta población es particularmente susceptible.^{1,2} Este tipo de infecciones además constituye un problema importante en el ámbito hospitalario debido a su alta tasa de mortalidad, en especial cuando se retrasa la terapia.^{2,3}

Entre las principales especies causantes de infecciones fúngicas sistémicas destacan *Candida spp*, estas son causantes de casi el 80% de infecciones nosocomiales por hongos. En Costa Rica, particularmente en hospitales nacionales se ha determinado que existe una alta incidencia de infecciones por *C. parapsilosis* asociadas al uso de catéter venoso central y a la administración de nutrición parenteral.^{1,4} Además, se ha reportado que existe un aumento en las infecciones por *Aspergillus spp* en el ámbito hospitalario cuando se inician procesos de construcción o reparación de la infraestructura, situación que es común en nuestro contexto.¹

Una de las principales problemáticas relacionadas con estas especies de hongos radica en la alta incidencia de resistencia que han desarrollado a los azoles, la terapia antifúngica más empleada para el manejo de estas infecciones.² Se determina que un microorganismo es resistente cuando el crecimiento de las colonias no puede ser detenido empleando concentraciones terapéuticas de un determinado antifúngico, o bien cuando la concentración sérica de fármaco necesaria para eliminar un microorganismo es muy alta, por lo que las dosis para alcanzarla implican un alto riesgo para el pacientes.^{5,6} Se han descrito diversos mecanismos de resistencia que pueden ser desarrollados por los hongos, entre ellos la formación de *biofilm*, un aumento en el eflujo del fármaco y mutaciones en el genoma que disminuyen la sensibilidad del microorganismo ante la toxicidad de los medicamentos.⁵

Para lograr una correcta y rápida recuperación en cualquier paciente que presente una infección fúngica severa, es esencial la elección pronta y correcta de la terapia antifúngica. Sin embargo, esto se vuelve cada vez más complicado no solo debido al marcado aumento en la resistencia que está ocurriendo, sino también al número limitado de fármacos con los que se cuenta para tratar estas patologías, aunado a la elevada toxicidad de los mismos, lo cual en muchas ocasiones es una limitante para un uso prolongado o en dosis altas.^{7,8}

Si bien hoy día se han identificado varias especies de hongos que presentan una resistencia intrínseca ante los antifúngicos de uso común para su erradicación, no se debe ignorar el hecho de que el uso frecuente e indiscriminado de este tipo de fármacos ha contribuido en gran medida al empeoramiento de esta problemática a nivel mundial.⁹

Con el fin de reducir la incidencia en el desarrollo de resistencia en los microorganismos patógenos se han desarrollado a nivel mundial los Programas de Optimización en el uso de Antimicrobianos (PROA), o “Antimicrobial Stewardship Programs” en inglés. El objetivo principal de estos programas consiste en preservar la efectividad de antimicrobianos en el manejo de infecciones en el futuro. Los PROA se basan en la selección del régimen óptimo o ideal según el tipo de microorganismo que se ha aislado, esto abarca la prescripción de una dosis, vía de administración y duración de la terapia adecuadas.⁷

El presente estudio pretende recopilar y analizar los datos pertinentes durante los períodos establecidos, con el fin de reunir la información necesaria para facilitar la implementación de una política hospitalaria que permita realizar un uso óptimo de estos fármacos, y así obtener el mejor resultado clínico, con un mínimo de reacciones adversas y procurando una reducción en la resistencia antifúngica.

Objetivos

Objetivo general

Analizar la farmacoterapia antifúngica sistémica utilizada en los pacientes internados en el Hospital Clínica Bíblica durante el período enero – diciembre de 2018, con el fin de facilitar el establecimiento de políticas hospitalarias que fomenten el correcto uso de estos medicamentos y minimicen las complicaciones y la resistencia.

Objetivos específicos

- Establecer si existe una relación entre el desarrollo de una infección fúngica invasiva y las comorbilidades y/o los factores de riesgos presentes en los pacientes a los que se les prescribió este tipo de medicamentos.
- Correlacionar la prescripción antifúngica sistémica utilizada con los patrones de resistencia locales y las recomendaciones o guías internacionales.
- Analizar el patrón de consumo de antifúngicos sistémicos durante el período 2017 – 2018.

Hipótesis

Los antifúngicos sistémicos en el hospital son utilizados de acuerdo a la sensibilidad reportada, condición clínica del paciente y recomendaciones internacionales.

Marco teórico

Las infecciones fúngicas invasivas (IFI, por sus siglas en inglés) son una causa significativa de morbilidad y mortalidad. Se estima que estas infecciones matan a 1,5 millones de personas cada año, y las tasas de mortalidad siguen aumentando de manera alarmante, a pesar de la disponibilidad de las cuatro clases principales de medicamentos antifúngicos. La incidencia de micosis mucosa y sistémica continúa aumentando debido al uso de agentes antibacterianos de amplio espectro, el uso de quimioterapia y los regímenes inmunosupresores necesarios para el trasplante de órgano sólido, así como las continuas pandemias de VIH y diabetes mellitus tipo 2.^{10,11}

En los Estados Unidos, *Candida* es la principal causante de infecciones del torrente sanguíneo asociadas a la atención de la salud.¹⁰ Al mismo tiempo, este agente es de hallazgo frecuente en los cultivos de orina de pacientes hospitalizados, lo cual representa un desafío terapéutico para los médicos, ya que es complicado determinar cuándo se justifica el tratamiento del mismo. La mayoría de los pacientes con candiduria son asintomáticos y no tienen características que sugieran una infección del tracto urinario. Datos recientes muestran que la orina se cultiva frecuentemente sin una indicación clara, lo que puede llevar a la asignación innecesaria de terapia antifúngica.^{12,13}

La disponibilidad de nuevos agentes antifúngicos de amplio espectro con mejor tolerabilidad ha incrementado el uso de estos agentes por profesionales no expertos, tanto en la prevención como en el tratamiento de infecciones fúngicas. El uso inadecuado de agentes antifúngicos puede llevar a una amplia variedad de resultados negativos, como la exposición innecesaria a medicamentos, infecciones persistentes, aumento de los costos y el aumento general de la resistencia antifúngica.^{3,10} El rápido inicio de una terapia antifúngica eficaz puede llevar a la reducción de la mortalidad de los pacientes, sin embargo, la aplicación indiscriminada de los modelos de predicción basados en factores de riesgo conduce a un aumento masivo en el número de pacientes que son tratados de manera innecesaria.¹⁴

Los azoles, los polienos, la flucitosina y las equinocandinas son las cuatro clases principales de medicamentos antifúngicos, pero el aumento en la incidencia de resistencia fúngica adquirida, así como la aparición de especies con resistencia intrínseca a cada uno de estos agentes contribuye a la alta frecuencia de fracaso en el tratamiento para las infecciones fúngicas invasivas.^{11,15} El control de patógenos fúngicos puede ser efímero debido al rápido desarrollo de resistencia a los químicos que estos poseen. Los hongos tienen genomas altamente plásticos y se reproducen rápidamente, la combinación de estas propiedades estimula la capacidad que estos tienen de generar variantes seleccionadas para la resistencia.¹⁶

La resistencia antifúngica es un problema particularmente relacionado a las infecciones por *Candida*. Algunos tipos de *Candida* son cada vez más resistentes a los medicamentos antifúngicos de primera y segunda línea, como es el caso del fluconazol y las equinocandinas. Aproximadamente el 7% de todos los aislamientos séricos de *Candida* analizados en los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC, por sus siglas en inglés) son resistentes al fluconazol, siendo en su mayoría las especies, *Candida albicans*, *Candida glabrata* y *Candida krusei*.¹⁷ Es por este aumento en los reportes de resistencia adquirida que las pruebas de susceptibilidad antifúngica y la detección de mutaciones en los genes de resistencia que es cada vez más importantes detectar la resistencia y determinar los mecanismos subyacentes.^{18,19}

La resistencia a los agentes antifúngicos actualmente disponibles puede desarrollarse de forma secundaria a los mecanismos adquiridos por los hongos luego de la exposición a estos medicamentos. Las tendencias recientes en la resistencia antifúngica adquirida incluyen la ya mencionada resistencia a los azoles entre aislados de *C. albicans*, la resistencia a los azoles en *Aspergillus fumigatus* y la resistencia a las equinocandinas en *C. glabrata*.^{8,20-22} Algunas especies de hongos son intrínsecamente resistentes a ciertos medicamentos (*C. glabrata* al fluconazol y *C. lusitaniae* a anfotericina B) y otras especies han demostrado resistencia microbiológica a todos los antifúngicos clínicamente disponibles (*Lomentospora prolificans* y *Fusarium solani*). También hay nuevas especies de hongos emergentes que se ha visto pueden demostrar resistencia a múltiples clases de agentes, como es el caso de *C. Auris*.^{8,23,24}

Aunque la prevalencia de resistencia antifúngica no se encuentra en los niveles observados para algunas bacterias contra diferentes antibióticos, las opciones de tratamiento para las IFD son limitadas y, como se mencionó anteriormente, los pacientes con mayor riesgo a menudo tienen comorbilidades múltiples (como la inmunosupresión) que pueden limitar la eficacia de la terapia incluso en ausencia de resistencia a los antifúngicos.⁸

Tras la aprobación regulatoria, el uso de las equinocandinas para la profilaxis y el tratamiento de infecciones fúngicas ha incrementado sustancialmente. El aumento en la Concentración Mínima Inhibitoria (MIC, por sus siglas en inglés) se ha asociado con una cantidad de sustituciones de aminoácidos causadas por mutaciones en regiones específicas de “puntos calientes” de los genes diana de las equinocandinas (FKS1 para las especies *Candida* y FKS2 para *C. glabrata*). Esta resistencia es preocupante, ya que hay pocas opciones restantes para el tratamiento de infecciones por *C. glabrata*.^{25,26} Por otra parte, las pruebas de resistencia a las equinocandinas aún no se realizan de manera rutinaria en la mayoría de los laboratorios clínicos, por lo que la resistencia a las mismas solo puede reconocerse cuando se produce un fracaso en el tratamiento.^{17,20}

Otro problema que existe actualmente con las pruebas de resistencia es que si bien existen puntos de ruptura (*breakpoints*) para cada fármaco y especie para los patógenos más comunes, no hay ninguno para levaduras y mohos atípicos. En ausencia de *breakpoints*, los valores de corte epidemiológicos son los que ayudan a definir el límite superior de estas especies atípicas. Aunque los valores de corte epidemiológicos han sido establecidos ampliamente, las pruebas de susceptibilidad pueden ser problemáticas, ya que algunos medicamentos (caspofungina) y algunas especies (*C. glabrata*) se comportan de manera poco confiable y no es posible confiar en el resultado de pruebas estandarizadas realizadas a los mismos.⁷

Debido a la creciente conciencia pública sobre los peligros de las especies fúngicas resistentes, muchos Programas de Administración de Antibióticos (ASP, por sus siglas en inglés) han centrado sus esfuerzos en reducir también el uso inapropiado de antifúngicos. Sin embargo, las cifras crecientes de pacientes inmunosuprimidos con riesgo de IFD dificultan esta tarea. Este grupo de pacientes inmunosuprimidos abarca a aquellos sometidos a cirugía mayor

(especialmente del intestino), con inmunosupresión inducida por medicamentos, pacientes en los extremos de edad, y aquellos con trasplante de células hematopoyéticas o de órgano sólido, que son particularmente vulnerables.²⁷⁻²⁹

Los ASP tienen como objetivo principal el preservar la eficacia futura de los agentes antimicrobianos y mejorar los resultados de los pacientes. Los Programas de Administración de Antifúngicos (AFS, por sus siglas en inglés) comparten este objetivo, pero tienen además características y desafíos específicos relacionados al manejo de IFD, como los altos índices de mortalidad asociados a la inmunosupresión y la presencia de otras comorbilidades como insuficiencia renal y hepática, que dificultan no solo la prescripción de medicamentos antifúngicos, sino también la evaluación de la respuesta clínica al tratamiento.^{30,31}

Hay varios elementos clave de los ASP que se pueden adaptar al contexto de los AFS, incluida la revisión y retroalimentación de la terapia, la implementación de guías clínicas y la educación. Las pautas de gestión de las IFD y la educación de los prescriptores son el punto de partida para los AFS. Estos programas tienen la capacidad de implementar la revisión y retroalimentación por expertos post-prescripción (PPRF, por sus siglas en inglés), la cual puede respaldar el cumplimiento de las directrices y diseñar recomendaciones cuando sea necesario.³²

Diversos estudios han demostrado que existe una deficiencia en la adherencia a las directrices de los AFS, a pesar de la evidencia disponible que las respalda. Esta falta de adherencia puede deberse a las comorbilidades, toxicidades e interacciones entre los medicamentos de los pacientes, por lo que las guías prácticas más recientes mencionan la importancia de evaluar la aplicabilidad clínica de las mismas y de determinar su adaptación tanto a la epidemiología fúngica local como a la población. La falta de adherencia y otros problemas asociados, demuestran lo fundamental que es la retroalimentación continua de los farmacéuticos clínicos en el proceso, quienes tienen la responsabilidad de alentar el cumplimiento de las pautas, ya que es poco probable que estos programas tengan éxito por su cuenta.^{3,32-34}

Varios estudios en Europa y EE.UU. han demostrado que existe una clara necesidad de una administración antifúngica como un complemento a los programas de administración de antibióticos en hospitales. La presencia de un equipo multidisciplinario encargado del manejo, incluido un especialista en el control de infecciones y un farmacéutico clínico, daría lugar a que se impongan límites a la prescripción de medicamentos antifúngicos y a que se dé un mejor manejo en el proceso de desescalamiento, lo que reduciría los costos y probablemente disminuiría la aparición de especies resistentes a los medicamentos.¹⁵

Metodología

Lugar del estudio y selección de pacientes

Se realizó un estudio observacional retrospectivo de pacientes atendidos en la Unidad de Cuidados Intensivos, Unidad Coronaria y Cuidados Intermedios del Hospital Clínica Bíblica, centro de salud privado de 78 camas, ubicado en el cantón central de San José, Costa Rica.

Criterios de inclusión:

- Pacientes mayores de 18 años que hayan tenido una estancia hospitalaria mayor a 48 horas y hayan recibido tratamiento con cualquiera de los antifúngicos sistémicos disponibles en el hospital en el período de enero a diciembre del año 2018.

Criterios de exclusión:

- Pacientes con expedientes que carezcan de la información mínima requerida para el análisis (diagnóstico, antifúngicos prescritos, dosis, duración del tratamiento).

La información requerida para la realización de este estudio se tomó de los registros clínicos electrónicos, los cuales se encuentran dentro de los programas informáticos llamados Gestión de Pacientes Hospitalizados (GPH), Sistema Integrado de Gestión Hospitalaria (SIGH) y Recetario del Hospital Clínica Bíblica.

Diseño del estudio y recolección de datos

Comenzando en enero de 2018 se analizó de manera retrospectiva una muestra de 95 pacientes que recibieron terapia antifúngica sistémica, utilizando un protocolo preestablecido (Anexo 1). Se realizó una tabla que permitiera recolectar las características generales de los pacientes: edad, género, diagnóstico de ingreso, tiempo de hospitalización. También en la tabla se incluye la severidad de las condiciones clínicas subyacentes (índice de comorbilidad de Charlson, tabla 1)³⁵; y presencia de factores de riesgo de IFD (puntuación para la predicción de riesgo de infección fúngica invasiva, tabla 2)³⁶. Con la información obtenida, se relacionó el desarrollo de una infección fúngica invasiva con las comorbilidades y/o los factores de riesgos presentes en los pacientes a los que se les prescribió este tipo de medicamentos.

Para correlacionar la prescripción antifúngica sistémica utilizada con los patrones de resistencia locales y las recomendaciones o guías internacionales, se tabuló la información

respecto a la prescripción de antifúngicos (antifúngicos utilizados, vía, dosis y duración del tratamiento); optimización de la prescripción de antifúngicos y razones de la selección subóptima de los mismos (evaluación de la adecuación de la terapia antifúngica, tabla 3)³¹.

Tabla 1. Índice de comorbilidad de Charlson.³⁵

Factor de riesgo	Puntaje
Enfermedad cerebrovascular	1
Diabetes	1
EPOC	1
Insuficiencia cardiaca/cardiopatía isquémica	1
Demencia	1
Enfermedad arterial periférica	1
Insuficiencia renal crónica (diálisis)	2
Cáncer	2

Tabla 2. Puntuación para la predicción de riesgo de infección fúngica invasiva.³⁶

Factor de riesgo	Puntaje
Diabetes mellitus	5
Cirugía gastrointestinal	5
Malignidades hematológicas	4
Terapia antibiótica de amplio espectro ≥ 4 días	4
Catéter venoso central (CVC)	3
Nutrición parenteral total	3
Ventilación mecánica ≥ 2 días	2

Los portadores de CVC reciben puntos extra, el puntaje total difiere por tanto en los portadores y no portadores de CVC

Se utilizó la versión abreviada del índice de comorbilidad de Charlson, ya que, aunque aparente ser menos preciso que la versión extendida, su utilidad pronóstica es semejante cuando se utiliza en estudios a corto plazo (menos de 5 años). Este puntaje al ser más actualizado, no tiene la limitación de que la mortalidad a causa del VIH no es tan alta como cuando se publicó el índice original. Este índice tiene una estratificación del riesgo que se divide en tres categorías:

ausencia de comorbilidad (0-1 puntos), comorbilidad baja (2 puntos) y comorbilidad alta (≥ 3 puntos).³⁵

Por otra parte, la puntuación para la predicción de riesgo de infección fúngica invasiva, tiene tres categorías de nivel de riesgo: riesgo bajo (≤ 8 puntos), riesgo moderado (9-13 puntos) y riesgo alto (≥ 14 puntos), siendo 26 puntos el puntaje máximo. Un puntaje más alto, implica un mayor riesgo de infección.³⁶

Tabla 3. Evaluación de la adecuación de la terapia antifúngica.³

	Pregunta	Respuesta	Puntaje
Indicación	¿El paciente necesita terapia antifúngica?	Sí	2
		No	0
Selección	¿El antifúngico cubre el agente sospechado y es la primera opción recomendada por las guías?	Cubre el agente sospechado y es primera línea	2
		Cubre el agente sospechado, pero es opción alternativa	1
		No cubre el agente sospechado	0
Dosis	¿La dosis es correcta según el peso corporal, la función renal y hepática del paciente?	Sí	1
		No	0
Ajuste microbiológico	¿El antifúngico se ajustó luego de los resultados microbiológicos (identificación de microorganismos, susceptibilidad antifúngica)?	Sí	2
		No	0
Ruta de administración	¿La vía se cambió a oral cuando fue posible?	Sí	1
		No	0
Duración	¿La duración de la terapia fue correcta según las guías?	Sí	2
		No	0
Total			0-10

La optimización del uso de antifúngicos se evaluó por medio del puntaje definido por Valerio et al.³, f.³, que proporciona una puntuación máxima de 10 puntos y asigna un peso relativo a cada uno de los elementos evaluados en función de la adecuación, la eficiencia y la seguridad. Los errores con más impacto (0-2 puntos) son aquellos que pueden implicar un mayor riesgo para el paciente (prescripción de un antifúngico innecesario) o que son objetivos de intervención claros (falta de ajuste microbiológico o duración excesiva del tratamiento).

Mientras que los errores menos perjudiciales, como las dosis incorrectas o la falta del cambio a vía oral reciben un puntaje menor (0-1 punto) en la puntuación general. Cualquier prescripción de antifúngicos con un puntaje general distinto de 10 fue considerada como subóptimo, permitiendo así encontrar los puntos de mejora del proceso.³

Para la determinación de la necesidad de la terapia se utilizaron los puntajes de comorbilidad y riesgo de infección fúngica invasiva. Los pacientes que a los que se les asignó un riesgo alto fueron los siguientes:

- Pacientes hospitalizados en la Unidad de Cuidados Intensivos al momento de la prescripción del antifúngico.
- Pacientes con un puntaje ≥ 14 en la puntuación para la predicción de riesgo de infección fúngica invasiva.³⁶
- Pacientes con un riesgo moderado de infección fúngica invasiva, pero con un puntaje ≥ 3 en el índice de Charlson.³
- Pacientes inmunosupresos (con terapia inmunosupresora, cáncer activo y fibrosis pulmonar).

Para el resto de variables del puntaje se estableció lo siguiente:

- Las dosis consideradas como incorrectas son aquellas que no contemplan el peso corporal del paciente ni consideran su función renal y hepática para el ajuste de las mismas. También se consideraron incorrectas aquellas dosis de antifúngicos que no tienen una indicación establecida para el tratamiento de ciertas infecciones fúngicas (como el uso de equinocandinas en infecciones del tracto urinario, por ejemplo).³
- El ajuste microbiológico no aplica en el caso de los pacientes a los que no se les realizó un cultivo para determinar la sensibilidad antifúngica.
- El cambio de la terapia a vía oral no aplica para aquellos pacientes que fallecieron o fueron trasladados a otro centro hospitalario.
- La duración de la terapia se consideró adecuada en aquellos pacientes que fallecieron o fueron trasladados a otro centro hospitalario.

Respecto a los puntajes asignados, las terapias instauradas para el tratamiento (dirigido o empírico) de infecciones fúngicas en tracto respiratorio fueron consideradas necesarias en casos muy específicos en los cuales debido al diagnóstico de ingreso (ruptura esofágica) o a un estado de inmunosupresión y riesgo realmente elevado existía una probabilidad de neumonía asociada a *Candida*, y todas las variables a las que se les calificó con un “no aplica” se les asignó el puntaje respectivo, para no alterar el resultado del puntaje.

Para la valoración de la selección del antifúngico se utilizaron las siguientes guías:

- Guía práctica clínica para el tratamiento de la candidiasis de la IDSA (actualización de 2016).³⁷
- *Review* del manejo de tiña corporis, tiña cruris y tiña pedis del NCBI.³⁸
- Declaración de la Sociedad Torácica Americana sobre el tratamiento de infecciones pulmonares en pacientes de cuidado pulmonar y crítico.³⁹
- Guía para la terapia antifúngica en pacientes hematológicos del Departamento de Hematología Clínica de la Universidad de Oxford.⁴⁰

Además de la realización de los índices mencionados, a los pacientes que fueron diagnosticados con candidemia se les practicó el *EQUAL Candida* puntaje (tabla 4), que es un puntaje que enfatiza las recomendaciones más importantes que la Sociedad Europea de Microbiología Clínica y Enfermedades Infecciosas (ESCMID, por sus siglas en inglés) y la Sociedad de Enfermedades Infecciosas de América (IDSA, por sus siglas en inglés) las cuales establecen el cómo llevar a cabo el diagnóstico y la gestión de la candidemia.⁴¹

En la realización de esta investigación se garantizó el cumplimiento de los principios bioéticos fundamentales: la autonomía, la justicia, la beneficencia y la no maleficencia. Además, dicho trabajo cuenta con el aval del Hospital Clínica Bíblica y con la aprobación del Comité Ético Científico (CEC) de la Universidad de Costa Rica.

Tabla 4. EQUAL Candida puntaje.⁴¹

	Puntaje
Diagnóstico	
Hemocultivo inicial	3
Identificación a nivel de especie	3
Estudio de sensibilidad	2
Ecocardiograma	1
Oftalmoscopia	1
Tratamiento	
Tratamiento con equinocandinas	3
Desescalamiento a fluconazol, según el estudio de sensibilidad	2
Tratamiento durante 14 días tras el primer cultivo de seguimiento negativo	2
Portadores de catéter venoso central: retirada del catéter	
≤ 24 horas desde el diagnóstico	3
> 24 horas < 72 horas desde el diagnóstico	2
Seguimiento	
Hemocultivos de seguimiento (al menos uno diario hasta que sea negativo)	2

Los portadores de cateter venoso central (CVC) reciben puntos extra, el puntaje total difiere por tanto en los portadores y no portadores de CVC

Este puntaje tiene un puntaje máximo de 20 puntos para los pacientes portadores de catéter venoso central (CVC) y 17 puntos para los pacientes no portadores de CVC, ya que la IDSA recomienda que los CVC sean retirados lo antes posible en pacientes con candidemia, siempre que este sea la presunta fuente de infección, y la remoción del mismo sea segura. Aunque este es un resultado que aún está en investigación, se considera que una puntuación más alta en el puntaje se correlaciona con un mejor pronóstico para el paciente.⁴¹

Resultados

Características demográficas y clínicas de la población

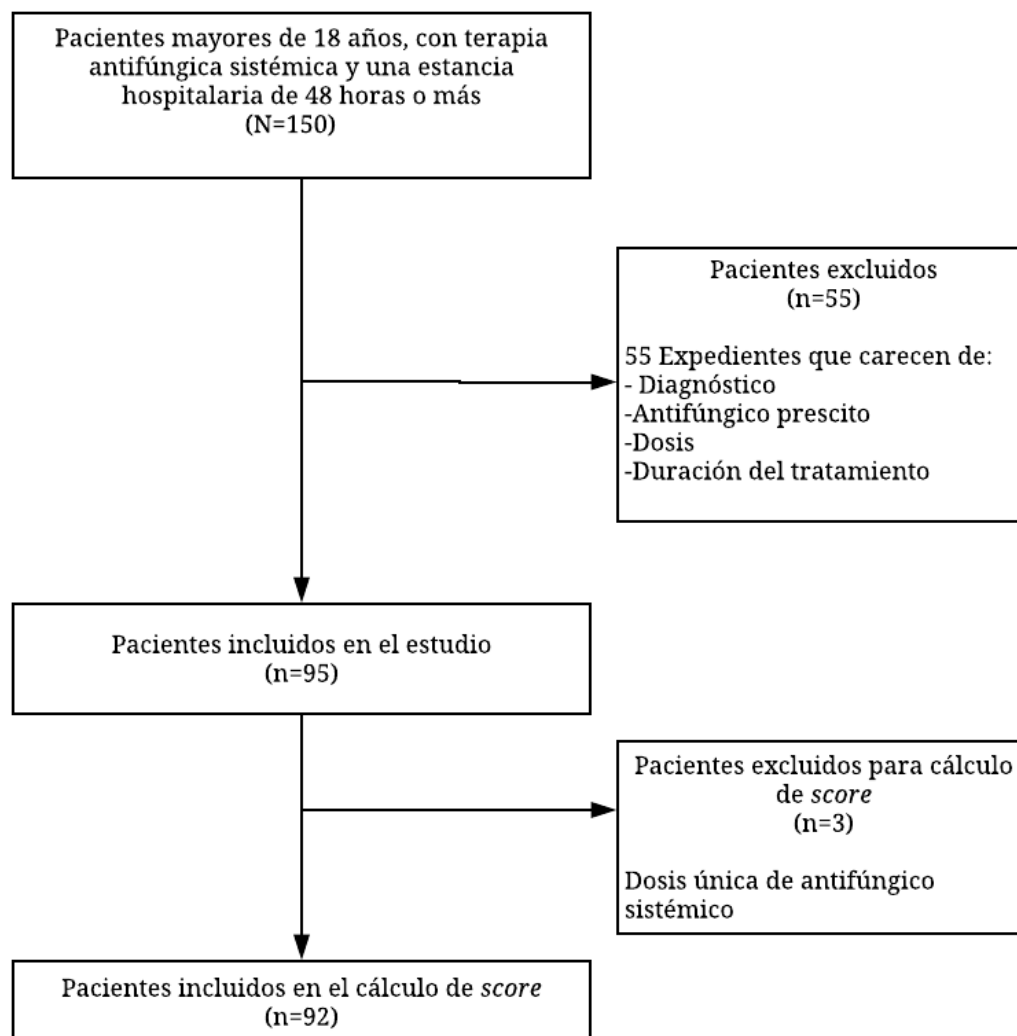


Figura 1. Criterios de selección de la población en estudio.

En el período de enero a diciembre de 2018 150 pacientes recibieron tratamiento con terapia antifúngica sistémica en el Hospital Clínica Bíblica. De la población inicial se excluyeron 55 pacientes, según los criterios establecidos previamente.

La edad promedio en la población final del estudio (95 pacientes) fue de 78 años (rango 27-111), con una desviación estándar de ± 17 y un porcentaje de pacientes masculinos de 61%. El tiempo medio de hospitalización fue de 12 ± 10 días, mientras que el tiempo de terapia antifúngica recibida por los pacientes fue de 8 ± 6 días.

Tabla 5. Características de los pacientes incluidos en el estudio y comorbilidades asociadas a la aparición de infecciones fúngicas.

Característica	
Edad - años	78 \pm 17
Sexo masculino, n (%)	58 (61)
Índice de Charlson, n(%)	
Ausencia de comorbilidad	49(52)
Comorbilidad baja	23 (24)
Comorbilidad alta	23 (24)
Comorbilidades, n (%)	
Enfermedad cerebrovascular	11 (12)
Diabetes	21 (22)
EPOC	14 (15)
Insuficiencia cardiaca congestiva	25 (26)
Demencia	21 (22)
Enfermedad arterial periférica	(0) 0
Enfermedad renal crónica (diálisis)	4 (4)
Cáncer	27 (28)
Datos de Infección Fúngica Invasiva, n (%)	
Riesgo bajo	52 (55)
Riesgo moderado	31 (33)
Riesgo alto	12 (13)
Factores de riesgo, n (%)	
Diabetes	21 (21)
Cirugía gastrointestinal	11 (12)
Malignidades hematológicas	8 (8)
Catéter venoso central	63 (66)
Terapia antibiótica de amplio espectro (≥ 4 días)	64 (67)
Nutrición parenteral total	6 (6)
Ventilación mecánica	27 (28)
Clasificación del riesgo alto de infección fúngica invasiva, % (n)	
Pacientes en la UCI	23 (25)
Pacientes con riesgo de infección fúngica invasiva alto	4 (4)
Pacientes con riesgo de infección fúngica invasiva moderado y comorbilidad alta	10 (11)

En la tabla 5 se muestran las características y comorbilidades frecuentes en los pacientes de la población analizada. El índice de comorbilidad de Charlson evalúa la mortalidad en un año, se encontró que un 24% de los pacientes presentaron comorbilidad alta, asociado en mayor medida al padecimiento de enfermedades como diabetes mellitus, insuficiencia cardíaca congestiva y cáncer, entre otros.

Además, en la población se detectó que un 13% de los pacientes presentaba un riesgo alto de desarrollar una infección fúngica invasiva, mientras que el nivel de riesgo fue moderado para un 33% de los pacientes. En este caso, los factores clínicos asociados al riesgo de infección fúngica invasiva de aparición más frecuente, fueron la colocación de catéter venoso central, la utilización de terapia antibiótica de amplio espectro por un tiempo mayor a 4 días y el uso de ventilación mecánica asistida.

Tabla 6. Resultados de la realización de cultivos y determinación de especies.

Pacientes con cultivos, n	87
Pacientes con cultivo positivo para hongos, n (%)	22 (25)
Cultivos realizados, n	348
Resultados positivos para hongos, n (%)	34 (9)
Cultivos positivos según cada especie fúngica encontrada, n (%)	
<i>Candida albicans</i>	17 (50)
<i>Candida no albicans</i>	17 (50)
<i>Candida parapsilosis</i>	7 (21)
<i>Candida glabrata</i>	5 (15)
<i>Candida tropicalis</i>	2 (6)
<i>Candida krusei</i>	2 (6)
<i>Candida famata</i>	1 (3)

De los 95 pacientes, a 87 (92%) se les realizó al menos un cultivo microbiológico. Sin embargo, solamente a 30 de los pacientes se les realizaron cultivos específicos para determinar el crecimiento de especies fúngicas. Del total de cultivos realizados (n= 348), un 9% mostró la presencia de especies fúngicas. *Candida albicans* fue la especie más frecuente entre los cultivos con un 53%. Además, se encontraron otras especies no *albicans*, entre ellas *C. parapsilosis*, *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. krusei* y *C. famata*. Los datos de estos resultados se encuentran en la tabla 6.

Tabla 7. Cantidad de cultivos positivos para cada especie de hongo según el sitio de toma de muestra.

Muestra	Aislamientos	<i>Candida albicans</i> n (%)	<i>Candida no albicans</i> n (%)	<i>Candida parapsilosis</i> n (%)	<i>Candida glabrata</i> n (%)	<i>Candida tropicalis</i> n (%)	<i>Candida krusei</i> n (%)	<i>Candida famata</i> n (%)
Tracto respiratorio	16	9 (56)	7 (43)	2 (13)	4 (25)	0 (0)	0 (0)	1 (6)
Lesiones	4	3 (75)	1 (25)	1 (25)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Abdomen	4	1 (25)	3 (75)	1 (25)	0 (0)	1 (25)	1 (25)	0 (0)
Tracto urinario	3	2 (7)	1 (33)	0 (0)	0 (0)	1 (33)	0 (0)	0 (0)
Heridas	3	0 (0)	3 (100)	1 (33)	1 (33)	0 (0)	1 (33)	0 (0)
Sangre	2	0 (0)	2 (100)	2 (100)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Secreción de genitales	1	1 (100)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Faringe	1	1 (100)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

Los porcentajes fueron calculados con base en el total de especies fúngicas cultivadas.

Tabla 8. Porcentajes de resistencia de los agentes fúngicos cultivados.

Organismo	Aislamientos	Porcentaje	Anfotericina B n (%)	Caspofungina n (%)	Flucitosina n (%)	Fluconazol n (%)	Voriconazol n (%)	Micafungina n (%)
<i>Candida albicans</i>	10	43	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
<i>Candida no albicans</i>	13	57						
<i>Candida parapsilosis</i>	6	46	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (50)	0 (0)	0 (0)
<i>Candida glabrata</i>	4	17	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (33)	0 (0)	0 (0)
<i>Candida tropicalis</i>	2	9	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
<i>Candida krusei</i>	1	4	0 (0)	0 (0)	2 (100)	2 (100)	0 (0)	0 (0)

En la tabla 7, se puede observar que, de la totalidad de cultivos positivos, el tracto respiratorio es el sitio de muestra que reporta la mayor cantidad de resultados. Otros sitios de muestra con cultivos positivos para hongos son el abdomen, secreciones de lesiones y heridas, tracto urinario y sangre. En algunos de estos sitios, únicamente se encontró la presencia de especies de *Candida* no *albicans*, como es el caso de heridas y sangre, donde se encontró *C. parapsilosis*, *C. tropicalis* y *C. krusei*.

La descripción epidemiológica y sensibilidad (tabla 8), muestra que las únicas especies de *Candida* que mostraron resistencia a los antifúngicos disponibles en el hospital fueron *C. Parapsilosis*, con un 50% de las cepas resistentes a fluconazol, *C. glabrata*, la cual es resistente a este antifúngico en un 33%, y *C. krusei*, para la que se obtuvo una resistencia a fluconazol del 100% de las cepas cultivadas. Por otro lado, *C. albicans* mostró 100% de sensibilidad a todos los antifúngicos.

Adecuación de la terapia antifúngica

Tabla 9. Terapia antifúngica administrada según objetivo.

Terapia Antifúngica n (%)	Profilaxis 9 (10)	Terapia Empírica 47 (51)	Tratamiento dirigido 36 (39)
Fluconazol	4 (44)	31 (66)	24 (67)
Equinocandinas	5 (56)	15(32)	12 (33)
Anidulafungina	1 (11)	8 (17)	3 (8)
Caspofungina	4 (44)	7 (15)	9 (25)
Itraconazol	0 (0)	1 (2)	0 (0)

Del total de la población estudiada, un 2% (n=2) presentó una infección fúngica como diagnóstico de ingreso. El porcentaje restante de pacientes recibió terapia antifúngica como profilaxis para candidiasis invasiva asociada a su estancia en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI), terapia empírica, o como terapia dirigida según resultados de cultivos o diagnóstico clínico realizado durante su internamiento (tabla 9).

Tabla 10. Puntaje obtenido de la evaluación de la terapia antifúngica.

Característica	
Porcentaje de pacientes que cumplen con la característica a evaluar n=92, n (%)	
Indicación	
El paciente necesitaba terapia antifúngica	51 (55)
Selección	
La terapia antifúngica utilizada cubre el agente fúngico sospechado y es primera línea	70 (76)
La terapia antifúngica utilizada cubre el agente fúngico sospechado y es opción alternativa	21 (23)
La terapia antifúngica utilizada no cubre el agente fúngico sospechado	1 (1)
Dosis	
La dosis es correcta según el peso del paciente, función renal y hepática	46 (50)
Ajuste microbiológico	
La terapia antifúngica fue ajustada de acuerdo a los resultados microbiológicos (identificación de microorganismos, test de susceptibilidad)	10 (11)
Ruta de administración	
La vía se cambió a oral cuando fue posible	42 (46)
Duración	
La duración de la terapia es correcta según las guías	32 (35)
Terapia apropiada	6 (7)

La terapia empírica fue la principal razón de prescripción de antifúngicos (51%), utilizando en mayor medida el fluconazol en el 66% de los casos. De igual manera, el antifúngico de preferencia en tratamiento dirigido fue el fluconazol (67%) mientras que, en administración de terapia profiláctica, las equinocandinas fueron la opción terapéutica más empleada, en un 56% de los casos. El puntaje de evaluación de la terapia antifúngica mostró que la prevalencia general de uso óptimo de antifúngicos fue de un 7% y la media de puntaje fue de 7 ± 2 . Un puntaje de menos de 5 fue obtenido en el 52% de los pacientes. La tabla 10 muestra la frecuencia y las razones por las que se determinó a una terapia como óptima.

El principal motivo para considerar una prescripción como innecesaria fue la asignación de terapia antifúngica a pacientes no inmunocomprometidos con colonización por *Candida* en el árbol bronquial o la indicación de antifúngicos para tratamiento de candiduria asintomática en pacientes que no son de alto riesgo. Las razones más frecuentes por las que se catalogó la selección de la terapia antifúngica como subóptima son la prescripción de terapia con equinocandinas a pacientes con infecciones fúngicas por especies de *Candida* en tracto urinario, el uso de fluconazol como terapia inicial en pacientes con infecciones por *C. krusei* o *C. glabrata*, y la prescripción de antifúngicos orales para infecciones orales leves o infecciones vaginales leves y moderadas. Por otra parte, los motivos principales que hacen una selección de dosis subóptima son dosis insuficientes de fluconazol intravenoso según el peso del paciente (36% de las prescripciones), ausencia del ajuste de dosis en insuficiencia renal (38% de las prescripciones) y la falta de dosis de carga.

Tabla 11. Estratificación de los valores obtenidos en el puntaje de la evaluación de la terapia antifúngica.

Resultado del puntaje	n (%)
10	6 (7)
8-9	28 (30)
5-7	51 (55)
<5	7 (8)

Tabla 12. Motivos de la prescripción subóptima de tratamiento dirigido de antifúngicos.

Característica	Valor
Motivo de la prescripción subóptima, n (%)	
Duración inapropiada	28 (78)
Prescripción innecesaria	27 (75)
Dosis inapropiada	21 (58)
Ruta de administración inapropiada	10 (40)
Selección inadecuada del antifúngico	8 (22)
No ajuste microbiológico	2 (29)

Tabla 13. Motivos de prescripción subóptima de antifúngicos en terapia empírica.

Característica	Valor
Prescripción óptima, n (%)	6 (13)
Motivo de la prescripción subóptima, n (%)	
Duración inapropiada	28 (61)
Dosis inapropiada	21 (45)
Prescripción innecesaria	12 (26)
Selección inadecuada del antifúngico	10 (21)
Ruta de administración inapropiada	9 (29)
No ajuste microbiológico	5 (50)

Tabla 14. Motivos de profilaxis antifúngica subóptima.

Característica	Valor
Motivo de la prescripción subóptima, n (%)	
Dosis inapropiada	44 (4)
Selección inadecuada del antifúngico	44 (4)
Duración inapropiada	33 (3)
Prescripción innecesaria	29 (2)
Ruta de administración inapropiada	29 (2)
No ajuste microbiológico	0 (0)

En la tabla 11, se estratifica el porcentaje de pacientes según el puntaje obtenido en la evaluación de la terapia antifúngica. Esta evaluación, toma en cuenta 6 factores diferentes para obtener el puntaje final (indicación, selección, dosis, ajuste microbiológico, ruta de administración y duración de la terapia). La puntuación máxima es de 10 puntos si no se presentó ningún error en la prescripción respecto a estos factores. Se puede observar que más de la mitad de los casos en estudio obtuvieron un puntaje de 5-7 en la evaluación de la terapia antifúngica, lo que indica una terapia antifúngica subóptima.

En las tablas 12, 13 y 14, se clasifican los motivos de prescripción subóptima según el tipo de terapia asignada a los pacientes. Se puede observar que la terapia dirigida fue la que presentó un puntaje total más bajo (6 ± 2), siendo la duración inapropiada el principal motivo de prescripción subóptima, seguido de la prescripción innecesaria y la dosis inapropiada. Por otra parte, la terapia de profilaxis fue la que obtuvo el puntaje total más alto

(8 ± 1) sin embargo, la dosis inapropiada y la selección inadecuada del antifúngico resultaron ser las principales causas de prescripción subóptima. En este último grupo de pacientes, un 56% correspondían a pacientes con algún grado de compromiso inmunológico, mientras que un 22% de los pacientes requerían de terapia profiláctica debido a su estancia en la Unidad de Cuidados Intensivos.

En la terapia empírica se determinó que el factor que tuvo menos impacto en las terapias subóptimas fue el ajuste microbiológico, ya que el 50% de estos ajustes fueron considerados como óptimos. De los 34 pacientes que iniciaron su terapia con equinocandinas, solamente a 7 se les hizo un desescalamiento a fluconazol, mientras que a 26 pacientes se les mantuvo la terapia con equinocandinas hasta el final del tratamiento. De estos 26 pacientes, a 20 no se les realizó un cultivo que permitiera determinar la sensibilidad de las especies al fluconazol. De los pacientes restantes, 2 de ellos presentaron resistencia a fluconazol, por lo que el mantenimiento de la terapia se consideró óptimo, pero en los 4 restantes se encontró un cultivo sensible a fluconazol y aun así se mantuvo la terapia con equinocandinas.

Por otro lado, a 7 pacientes que iniciaron su terapia con fluconazol se les escaló el tratamiento a equinocandinas; de los cuales, a 4 de ellos no se les realizó un cultivo para corroborar la sensibilidad de las cepas. En los 3 pacientes restantes se encontró una cepa resistente a fluconazol y una infección por *C. parapsilosis* en sangre, en las que se determinó como óptimo el escalamiento; al paciente restante se le escaló a una equinocandina a pesar de encontrar una cepa sensible a fluconazol en el cultivo, lo que se consideró como subóptimo.

Un total de 3 pacientes (3% de la población) fueron tratados por candidemia y todos ellos tenían catéter venoso central. Al evaluar el diagnóstico y la gestión de la candidemia, el puntaje máximo que se podría obtener es de 20 puntos si se cumplen todos los criterios establecidos en el *EQUAL candida* puntaje. En este caso, el puntaje mayor fue de 17 puntos y el menor de 4. De las recomendaciones establecidas por la Sociedad Europea de Microbiología Clínica y Enfermedades Infecciosas y, la Sociedad de Enfermedades

Infecciosas de América las que no se logró cumplir en ninguno de los casos fue la realización de hemocultivos y el diagnóstico por oftalmoscopia.

Consumo de antimicrobianos y perfil de prescriptores

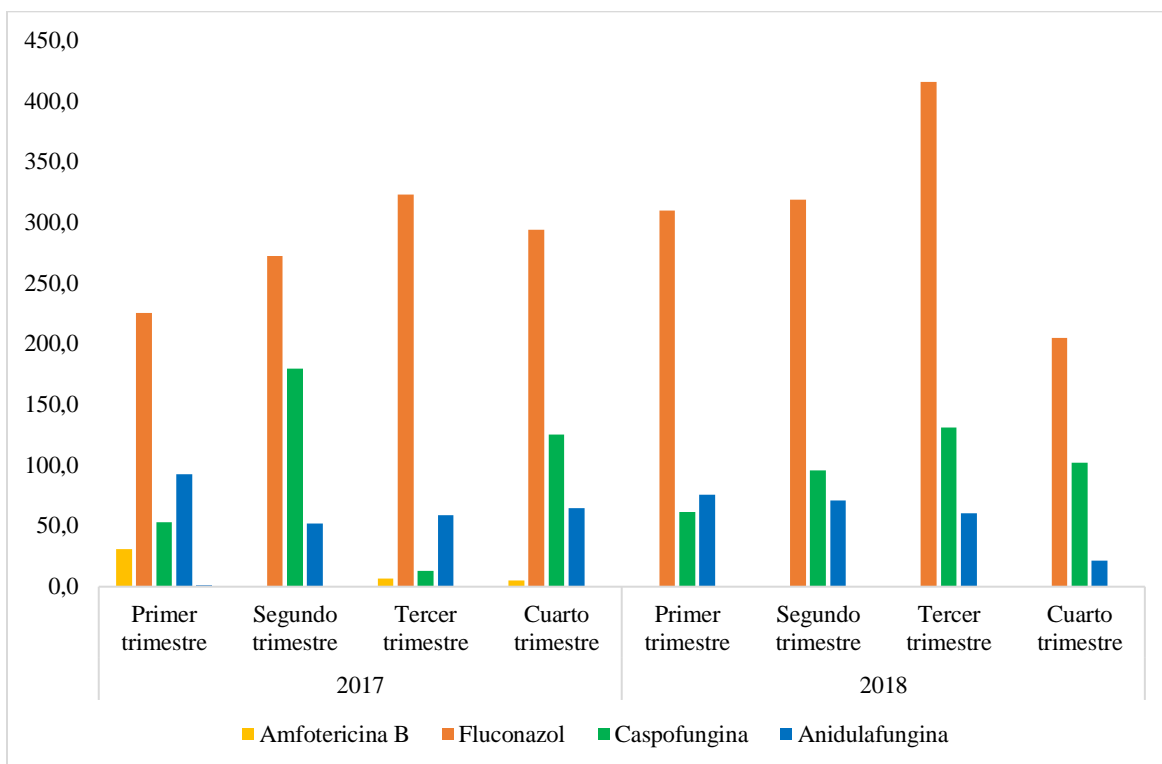


Figura 2. Promedio de DDD/1000 días paciente para los antifúngicos del Hospital Clínica Bíblica en el período de enero 2017 a diciembre 2018.

Tabla 15. Cantidad de prescripciones de medicamentos antifúngicos según la especialidad médica.

Especialidad	Número de prescripciones (N=143), n (%)	Valor promedio obtenido en el puntaje de evaluación de la terapia antifúngica
Medicina crítica/Cuidado intensivo	33 (23)	7 ± 2
Infectología	22 (15)	8 ± 2
Medicina interna	18 (13)	6 ± 2
Geriatría y Gerontología	12 (8)	6 ± 1
Neumología	5 (4)	5 ± 1
Medicina de emergencias	3 (2)	6 ± 2
Hematología	2 (1)	9 ± 1
Endocrinología	1 (1)	5 ± 0
Nefrología	1 (1)	5 ± 0

La Figura 2 muestra la comparación del patrón de consumo de antifúngicos por trimestre en el Hospital Clínica Bíblica en el periodo 2017-2018. El antifúngico más frecuentemente utilizado en todos los trimestres fue fluconazol, seguido de caspofungina en la mayoría de ellos. Finalmente, se hizo una determinación del porcentaje de prescripción según la especialidad del médico, en la que se encontró que el mayor porcentaje de prescripciones de agentes antimicóticos fue realizado por médicos internistas (25%), seguido de médicos especializados en infectología con un 20% de las prescripciones.

También se evaluó la terapia antifúngica utilizando el puntaje que toma en cuenta la indicación, selección, dosis, ajuste microbiológico, ruta de administración y duración de la terapia. Las especialidades de hematología, infectología y cuidado intensivo obtuvieron los valores más altos, es decir, el manejo de las infecciones fúngicas brindado por estos especialistas cumplió en mayor medida con los criterios establecidos para clasificar un manejo como óptimo; mientras que, las puntuaciones más bajas fueron obtenidas por los especialistas en endocrinología y nefrología. Estos datos se encuentran en la tabla 15.

Discusión

En el Hospital Clínica Bíblica se ha implementado el Programa de Optimización de Antimicrobianos (PROA), el cual vela por el uso correcto de este grupo de medicamentos; sin embargo, hasta el día de hoy su enfoque principal han sido los antibióticos y en menor medida, los antifúngicos. Este estudio se da a la tarea de analizar la farmacoterapia antifúngica sistémica utilizada en el hospital, con el fin de determinar la necesidad de establecer lineamientos que minimicen las complicaciones y la resistencia de las especies fúngicas, y que a la vez garanticen la resolución satisfactoria de la patología del paciente.

El aumento progresivo en las infecciones invasivas debidas a *Candida* se ha asociado en gran medida a los avances en las ciencias médicas, ya que es frecuente que este tipo de complicaciones aparezcan durante un internamiento hospitalario. Además, procedimientos como la colocación de un catéter venoso, la administración de nutrición parenteral y la prolongación de la vida en pacientes con compromiso inmunológico severo, constituyen factores de riesgo importantes para la aparición de estas infecciones.^{42,43}

A sabiendas de que la tasa de mortalidad debido a infecciones fúngicas aumenta de manera proporcional al tiempo en el que se atrase la instauración de una terapia adecuada; y que los métodos diagnósticos tradicionales (cultivos microbiológicos) no permiten obtener resultados inmediatos, la necesidad de desarrollar nuevas herramientas que solventen este problema se ha vuelto evidente. Debido a esto se ha popularizado el uso de diversos puntajes, que permitan estratificar al paciente según su riesgo, y que brinden información suficiente sobre la necesidad de administrar un agente antifúngico.⁴³

En este estudio se emplearon dos puntajes diferentes que, en conjunto, permitieron determinar el riesgo que presenta un paciente para desarrollar una candidiasis invasiva, y así evaluar la necesidad de instaurar una terapia antifúngica. El Índice de Comorbilidad de Charlson permite evaluar la mortalidad en un año⁴³, esta evaluación se incluyó en la investigación debido a que se considera que determinar y valorar la presencia de diferentes comorbilidades en un paciente es de suma importancia para elegir una estrategia terapéutica

óptima.⁴⁴ Para la población en estudio la comorbilidad más frecuente es la presencia de cáncer, lo cual a la vez puede implicar un compromiso inmunológico importante.

El segundo puntaje utilizado toma en cuenta diversos factores que han sido asociados al desarrollo de infecciones fúngicas invasivas en pacientes de la (UCI)^{45,46}, sin embargo, también se ha validado su uso en pacientes hospitalizados fuera de la Unidad de Cuidados Intensivos.⁴⁶ Los datos obtenidos para este puntaje muestran que los factores de riesgo más frecuentes en la población de estudio son la presencia de un catéter venoso central (el cual puede facilitar el ingreso del hongo al torrente sanguíneo) y el uso de antibióticos de amplio espectro durante al menos 4 días, lo que aumenta la incidencia y la gravedad de la colonización por *Candida* en los pacientes.⁴⁶ Al comparar e integrar los resultados obtenidos para estos dos puntajes y establecer un nivel de riesgo para cada paciente, fue posible determinar cuándo la elección de un agente antifúngico sobre otro podía ser considerada como óptima.

Otro factor determinante en la elección de una terapia antifúngica adecuada consiste en establecer cuál es la especie causante de la infección que se busca tratar, se ha establecido que comúnmente este tipo de patologías son atribuibles a *Candida sp*^{47,48}. A nivel mundial han sido descritas más de 150 especies de *Candida*, sin embargo, tan solo 15 de estas especies son clasificadas como agentes infecciosos. A pesar de esto, se ha determinado que 5 de estas especies son las causantes del 95% de las enfermedades fúngicas invasivas, estas son: *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis* y *C. krusei*.⁴⁹⁻⁵¹ La especie de *Candida* con mayor prevalencia a nivel mundial es la *C. albicans*, ya que se estima que es un organismo colonizador en un 50% de los humanos saludables. Sin embargo, esta especie puede llegar a ser causante de un 50-90% de los casos de candidiasis reportados.⁵²; además es la especie más frecuentemente aislada en Europa y Estados Unidos. Las especies de *Candida* no *albicans* se observan con mayor frecuencia en Sudamérica, Asia y el sur de Europa. Los aislamientos con *C. glabrata* se han observado principalmente en Estados Unidos y Europa, mientras que los hallazgos de *C. parapsilosis* y *C. tropicalis* se hicieron en Sudamérica y ciertas partes de Asia.⁴⁹⁻⁵¹

En el estudio se encontró que la incidencia de especies *albicans* y no *albicans* en la totalidad de los cultivos positivos es un 50% para cada una de ellas, siendo la *C. parapsilosis* la más frecuente entre las especies no *albicans*. Este mismo patrón se observa en los países de América Latina, en los cuales se ha relacionado esta cepa con el uso de catéter venoso en pacientes internados en la UCI.^{53,54} A pesar de esto, en este estudio solo uno de los cultivos positivos por *C. parapsilosis* fue tomado de un catéter venoso central.

En otros estudios se evidencia una disminución en la incidencia de *C. albicans*, mientras que las especies no *albicans* continúan en aumento, a una tasa de 0,2% por año. Este centro hospitalario presenta un valor límite en la proporción de especies *albicans* y no *albicans* aisladas; esto representa un riesgo, ya que las especies no *albicans* presentan una mayor resistencia a los antifúngicos disponibles en la actualidad. Se ha determinado que la inmunosupresión y la prematuridad, la exposición a antibióticos de amplio espectro y la edad avanzada pueden contribuir al aumento de la incidencia especies no *albicans*, especialmente *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. parapsilosis* y *C. tropicalis*. Sin embargo, la causa principal del aumento de *Candida* no *albicans* es la creciente colocación de catéteres venosos y el uso de fluconazol.⁵⁵⁻⁵⁸

Esto genera una interrogante sobre el amplio uso que se sugiere en las guías clínicas para el fluconazol, y representa una razón más para reservar su uso para aquellos casos en que realmente se justifique. Además, cabe destacar que dos metaanálisis elaborados por Cruciani *et al.* y Playford *et al.*, los cuales se enfocaron en evaluar la efectividad de administrar fluconazol como profilaxis en la UCI, no reportaron un aumento en la incidencia de especies de *Candida* resistentes a fluconazol como resultado adverso de esta práctica.⁴⁵

Debido a la variabilidad en la distribución de las especies causantes de candidemia respecto al área geográfica, es importante la realización de estudios epidemiológicos periódicos que reflejen la realidad actual de las candidemias, tanto de la distribución de las especies causales como de su sensibilidad a los antifúngicos.⁴⁹ Del 56,52% de especies no *albicans* aisladas en el Hospital Clínica Bíblica, una parte presentó resistencia a fluconazol: *C. parapsilosis* (50%) *C. glabrata* (33,33%) y *C. krusei* (100%), esta última por su resistencia

intrínseca. Ninguna de las especies presentó resistencia a equinocandinas o a la amfotericina B y, como se mencionó anteriormente, ninguno de los aislados de *C. albicans* mostró resistencia a los antifúngicos disponibles en el hospital.

Una especie emergente, resistente a múltiples medicamentos se está propagando rápidamente en todo el mundo, convirtiéndose en una preocupación importante para la salud. *Candida auris* ha sido aislada en los cinco continentes y se ha determinado como el agente causante de varias infecciones asociadas al cuidado de la salud. La resistencia a múltiples fármacos observada en esta especie rara vez se observa en otras especies de *Candida* no *albicans*, lo que la convierte en un agente de difícil erradicación y se asocia con frecuencia al fallo terapéutico.^{59,60} La primera línea de tratamiento para este hongo son las equinocandinas, ya que usualmente muestra resistencia al grupo de los azoles; en caso de que la infección persista se recomienda el uso de Amfotericina B en su forma liposomal.⁶¹

Las principales poblaciones de riesgo para el desarrollo de infecciones por *Candida* son aquellos pacientes que presenten un alto nivel de compromiso inmunológico, por ejemplo, aquellos que padecen de malignidades hematológicas o que se encuentran en tratamiento con fármacos inmunosupresores como lo son los citotóxicos y los corticosteroides en dosis altas. Además, se suman a esta población susceptible los pacientes en estado crítico que son internados en la Unidad de Cuidados Intensivos.^{47,48}

Si se toma en consideración que aproximadamente un 80% de los pacientes que ingresan a la UCI se encuentran colonizados por alguna especie de *Candida* y que, de ellos, un 10% llega a desarrollar una candidiasis invasiva (40% de mortalidad), la administración de un tratamiento profiláctico adecuado en los casos que así lo requieran cobra una gran importancia.^{48,53}

En este estudio se observó la utilización de agentes antifúngicos como profilaxis en 9 pacientes. En 7 de estos casos se consideró que la administración de terapia profiláctica era necesaria, ya que 5 de ellos presentaban compromiso inmunológico asociado a patologías o terapias farmacológicas, y los 2 restantes fueron hospitalizados en la Unidad de Cuidados

Intensivos. En los demás casos no se evidenció en el expediente digital una razón clínica para la instauración de este tipo de tratamiento.

La Guía de la IDSA para el manejo de candidiasis del año 2016 sugiere al fluconazol como el antifúngico de elección para profilaxis, con una dosis de carga de 800 mg y posteriormente 400 mg como dosis de mantenimiento.^{37,62} En el caso de los dos pacientes en estudio para los que se reportó una estancia en la UCI, esta fue la terapia de elección inicial, lo cual se considera adecuado; sin embargo, en ninguno de los casos se administró la dosis de carga. Además, en uno de los casos, la dosis de mantenimiento empleada fue considerada sub terapéutica para esta indicación.

Por otro lado, las guías especializadas en profilaxis antifúngica para pacientes con algún tipo de compromiso inmunológico sugieren diferentes terapias según cada patología y el nivel de riesgo que se asocia a este factor. En pacientes que son considerados de alto riesgo por la guía (aquellos con leucemia o mielodisplasia aguda, y con quimioterapia de reinducción) se sugiere el uso de posaconazol como primera línea, debido a que este brinda cobertura contra *Aspergillus*⁶³; además, existen estudios que demuestran una mayor efectividad en la prevención de infecciones fúngicas invasivas en pacientes expuestos a ciclos sucesivos de quimioterapia, y una disminución importante en la mortalidad al comparar este agente con el fluconazol.⁶⁴ Mientras que para pacientes para los que se estima un riesgo bajo, el antifúngico de elección sigue siendo el fluconazol. Es importante recalcar que en este consenso no se reporta la necesidad de utilizar una dosis de carga para ninguno de los antifúngicos.⁵¹

En el caso de los 5 pacientes que presentaban algún nivel de compromiso inmunológico, las equinocandinas fueron el antifúngico de elección. A 4 de estos pacientes se les administró caspofungina, mientras que el quinto fue manejado con anidulafungina como terapia inicial. Si bien esto no se considera inadecuado, según las guías clínicas consultadas, esta elección de terapia correspondería a una segunda línea.⁶³

Numerosos estudios han dilucidado la asociación que existe entre la exposición indebida a medicamentos antimicóticos y la aparición de resistencia. En la mayoría de los casos, la prescripción de antifúngicos se da con base en una sospecha clínica, ya que si bien, los cultivos resultan una estrategia para la identificación de estos patógenos, presentan las limitaciones mencionadas anteriormente.⁶⁵ A pesar de que el diagnóstico temprano es una manera de evitar la resistencia antifúngica, solamente al 32% de los pacientes se les realizó un cultivo específico para hongos.

Las equinocandinas son los antifúngicos recomendados como primera línea en el tratamiento de pacientes hospitalizados con sospecha o confirmación de infecciones por *Candida*. El uso de estas ha incrementado dramáticamente desde su introducción en el mercado, ya que son una opción atractiva debido que tienen un excelente perfil de seguridad, un amplio espectro de actividad contra especies de *Candida*, interacciones medicamentosas limitadas y no requieren ajustes de dosis pacientes con insuficiencia renal, aunque la caspofungina requiere de ajuste en pacientes con insuficiencia hepática.⁶⁶⁻⁶⁸ En el estudio se encontró que las equinocandinas son la segunda terapia antifúngica más utilizada en el hospital, superadas únicamente por el fluconazol.

El uso de equinocandinas se consideró necesario únicamente en el 50% de las prescripciones, ya que en 17 casos fueron utilizadas como tratamiento empírico en pacientes con riesgo bajo que tenían cultivos positivos por *Candida* en tracto respiratorio. Además, se encontró un caso de uso de anidulafungina para el tratamiento de una infección fúngica en tracto urinario, a pesar de que la guía de la IDSA indica que estos agentes no se deben utilizar en este caso, ni en infecciones en sistema nervioso central (SNC) o en ojo.³⁷ El uso de equinocandinas en tracto urinario no ha sido aprobado debido a que la actividad de este grupo de fármacos es dependiente de la concentración alcanzada en el sitio de interés y ninguno de estos antifúngicos es excretado de manera significativa por vía renal; la anidulafungina se degrada de manera espontánea en el plasma, mientras que la caspofungina y la micafungina son degradadas a nivel hepático.⁶⁸

Las guías de tratamiento para infecciones por *Candida* recomiendan el uso inicial de un antifúngico de amplio espectro, como las equinocandinas, con un posterior cambio a fluconazol si se demuestra que los aislados son sensibles. El objetivo de esta estrategia de desescalamiento es mejorar los resultados clínicos y la supervivencia general, particularmente en los pacientes con cepas de *Candida* resistentes a fluconazol.⁶⁹ En el estudio se encontró que a un total de 34 pacientes se le prescribió una terapia inicial con equinocandinas. Del total de estos pacientes, 26 continuaron con la terapia con inicial, y solamente 7 de ellos fueron desescalados a fluconazol.

Del total de prescripciones iniciales con fluconazol, se observó la presencia de escalamiento a equinocandinas en 7 pacientes. Del total de escalamientos, 3 fueron realizados con base en la presencia de aislamientos resistentes en cultivos, mientras que otros 3 se realizaron sin contar con un cultivo que pudiera corroborar la presencia de resistencia en las cepas. El escalamiento restante fue considerado como inadecuado, ya que se realizó luego de la obtención de un cultivo con una cepa de *C. albicans* sensible a fluconazol. Debido a la falta de guías internacionales que orienten a los médicos en el escalamiento de la terapia antifúngica, no es posible determinar la adecuación del proceso, ya que este depende de la respuesta del paciente a la terapia y del criterio del médico.

De los tres tipos de terapia utilizada en los pacientes del estudio, la terapia dirigida fue la que más influyó en el uso inapropiado de los antifúngicos. Se encontró que aproximadamente un 78% de las terapias dirigidas tienen una duración inadecuada, y un 75% de las prescripciones son innecesarias. Los aislamientos de *Candida* en el tracto respiratorio casi siempre reflejan la colonización de las vías respiratorias y no una infección. La neumonía por *Candida* y los abscesos pulmonares son muy infrecuentes y generalmente se limitan a pacientes severamente inmunocomprometidos que desarrollan una infección después de la diseminación hematógena a los pulmones.³⁷

Es por esto que la guía de manejo de candidiasis de la IDSA indica que los cultivos de *Candida* en este sitio raramente requieren de tratamiento con terapia antifúngica, pero en el estudio se encontró que los cultivos positivos en este sitio son la principal indicación de

terapia antifúngica en el hospital (58%). Respecto a la duración de la terapia, se observó que existe una relación directa entre la duración incorrecta de la terapia y la no realización de cultivos a los pacientes, ya que la mayoría de las indicaciones de antifúngicos no tienen una duración establecida, sino que dependen de la obtención de cultivos negativos para determinar la correcta interrupción de la terapia.

Por medio del cálculo de Dosis Diaria Definida por cada 1000 días paciente (DDD/1000) se determinó el nivel de consumo de los antifúngicos utilizados en el Hospital Clínica Bíblica en los ocho trimestres comprendidos entre enero 2017 y diciembre 2018. Con los datos de los DDDs, fue posible determinar el patrón que describe la prescripción de los antifúngicos en el hospital; donde fluconazol fue el antifúngico más prescrito en todos los trimestres. Esto podría estar relacionado con las recomendaciones internacionales en el manejo de infecciones fúngicas, en las cuales prevalece el fluconazol como la terapia de elección en la mayoría de los casos.³⁷ Además, la sensibilidad de las especies fúngicas reportada en el hospital permitiría esta práctica; sin embargo, es posible plantear una reducción en el consumo de este medicamento si se toma en consideración que aproximadamente un 45% de los casos estudiados no ameritaban la instauración de una terapia antifúngica.

El segundo grupo de antifúngicos para el que se reporta un mayor consumo son las equinocandinas, principalmente la caspofungina. Este dato podría evidenciar lo mencionado sobre la falta de realizar un desescalamiento adecuado de las terapias empíricas, que es uno de los principales puntos de mejora de la prescripción de antifúngicos en el hospital. El principal objetivo de promover el desescalamiento de la terapia antifúngica consiste en minimizar la aparición de cepas resistentes en el hospital. Se identificó, además, que el consumo de amfotericina B es bajo, lo que puede estar relacionado con el alto riesgo de aparición de reacciones adversas, entre las cuales destaca la insuficiencia renal.

El análisis de estos datos sienta un precedente ante el cual se puede comparar el hospital, que le permite cuantificar el consumo de antifúngicos para paciente hospitalizado, con el fin de establecer metas de uso para este tipo de fármacos de manera similar como se

ha venido haciendo con los antibióticos; así como lineamientos internos que permitan desarrollar guías de tratamiento para los pacientes que sufren de una infección fúngica, con el fin de garantizar la resolución adecuada sin dejar de lado el uso adecuado para minimizar complicaciones y apariciones de patrones de resistencia.

Se sabe que la instauración pronta de una terapia antifúngica adecuada en pacientes que la necesiten, disminuye de manera considerable la mortalidad. Sin embargo, debido a esto y a la dificultad de realizar un diagnóstico rápido y certero, se ha incurrido en un uso excesivo y, en algunos casos, innecesario de los agentes antifúngicos ya que se basa la decisión en factores no específicos como la presencia de picos febriles o la elevación de marcadores inflamatorios.⁴² Esta práctica implica un aumento en el riesgo de aparición de efectos adversos y, además, crea un ambiente propicio para el desarrollo de cepas resistentes a los tratamientos antifúngicos comunes.^{70,71}

Si bien, la tendencia de establecer Programas de Optimización en el uso de Antimicrobianos ha ido en aumento en los hospitales, estas iniciativas por lo general se enfocan en el uso de antibióticos, dejando relegada la monitorización del uso de los agentes antifúngicos; esto ocurre, en parte, debido al número reducido de opciones dentro de este grupo farmacológico y a que la información sobre este tema, hasta hace algunos años, no era tan abundante como en el caso de los antibióticos.^{31,71} En vista del incremento en la resistencia antifúngica y las enfermedades invasivas de hongos, se ha planteado la necesidad de establecer, además, AFS efectivos; en los que la participación de un equipo interdisciplinario facilite un uso racional de los mismos.²⁷

Los farmacéuticos podrían ser parte integral del equipo de AFS y participar activamente en el manejo de antifúngicos a través de diversas estrategias, que van desde la evaluación del paciente hasta la monitorización de la terapia. Por ejemplo, el farmacéutico está en la capacidad de educar al personal de salud por medio del desarrollo y difusión de los lineamientos de los Programas de Administración de Antifúngicos. Del mismo modo, se puede influir en la elección del antifúngico para un determinado paciente, al facilitar guías clínicas específicas. Otra de las funciones de un farmacéutico dentro de los AFS, es

monitorizar la tendencia en la prescripción respecto a los lineamientos establecidos y brindar retroalimentación que permita la mejora en la selección, dosis y duración de la terapia.^{70,72,73}

Conclusiones

Solamente un 13% de la muestra analizada presentó un riesgo alto de desarrollar una infección fúngica invasiva durante su hospitalización, este riesgo fue moderado para un 33% de los pacientes; en este grupo de pacientes, los factores de riesgo más frecuentes fueron la colocación de un catéter venoso central y la administración de terapia antibiótica de amplio espectro durante 4 días o más. Sin embargo, se determinó que en un 55% de los pacientes existía la necesidad de instaurar una terapia antifúngica sistémica, aunque solo en un 32% de la población se realizaron cultivos microbiológicos con el fin de adecuar dicha terapia. Este último dato permite explicar la mayoría de los casos en los que se determinó que el manejo de las infecciones fúngicas fue subóptimo, ya que los principales factores asociados a esto son la falta de ajustes microbiológicos y la duración inadecuada de la terapia, ambos asociados a la ausencia de cultivos.

En la mayoría de los pacientes la selección del antifúngico inicial fue adecuada según los lineamientos internacionales consultados y la descripción epidemiológica realizada. Únicamente se presentó un caso en el que se consideró una elección errónea de la terapia, ya que se administró una equinocandina para el tratamiento de una infección en vías urinarias. Además, se detectó que en un 75% de los casos se instauró una terapia dirigida innecesaria, ya que la indicación para la prescripción fue el hallazgo de alguna especie de *Candida* en tracto respiratorio. Los antifúngicos de mayor consumo en el hospital son el fluconazol y la caspofungina. Esto se debe en gran medida a la preferencia del fluconazol para el manejo de la mayoría de infecciones fúngicas, ya sea como terapia empírica o dirigida. Por otro lado, se determinó que solamente un 50% de los casos ameritaba el uso de un equinocandina como terapia inicial; además, únicamente en 7 de los 34 pacientes a quienes se les inició este tratamiento se realizó un desescalamiento adecuado.

Recomendaciones

Se recomienda fomentar el desarrollo de guías clínicas institucionales, en las cuales se promueva la realización de cultivos microbiológicos a todos aquellos pacientes en los que se considere necesaria la instauración de una terapia antifúngica. Esto es de gran utilidad para adecuar la elección del agente antimicótico, facilitar el proceso de escalamiento o des

escalamiento de la terapia, o ajustar la dosis o duración de la misma. Esta práctica podría ayudar a prevenir la aparición de cepas de hongos resistentes a los antifúngicos de uso frecuente en el hospital.

Referencias

1. Suleyman G, Alangaden GJ. Nosocomial Fungal Infections. *Infect Dis Clin North Am* [Internet]. 2016 Dic;30(4):1023–52. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.idc.2016.07.008>
2. Rautemaa-Richardson R, Richardson MD. Systemic fungal infections. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 2017 Dic;45(12):757–62. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.mpmed.2017.09.007>
3. Valerio M, Rodriguez-Gonzalez CG, Munoz P, Caliz B, Sanjurjo M, Bouza E, et al. Evaluation of antifungal use in a tertiary care institution: antifungal stewardship urgently needed. *J Antimicrob Chemother* [Internet]. 2014 Jul 1;69(7):1993–9. Disponible en: <https://academic.oup.com/jac/article-lookup/doi/10.1093/jac/dku053>
4. Villalobos J, Castro J, Avilés A, Peláez M, Domogyi T, Sandoval L. Epidemiología de la candidemia en el Hospital México. *Acta Médica Costarricense* [Internet]. 2016;15–21. Disponible en: http://actamedica.medicos.cr/index.php/Acta_Medica/article/view/908
5. Hadrich I, Ayadi A. Epidemiology of antifungal susceptibility: Review of literature. *J Mycol Med* [Internet]. 2018 Sep;28(3):574–84. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.mycmed.2018.04.011>
6. Pfaller MA. Antifungal Drug Resistance: Mechanisms, Epidemiology, and Consequences for Treatment. *Am J Med* [Internet]. 2012 Ene;125(1):S3–13. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjmed.2011.11.001>
7. Perlin DS, Rautemaa-Richardson R, Alastruey-Izquierdo A. The global problem of antifungal resistance: prevalence, mechanisms, and management. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2017 Dic;17(12):e383–92. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(17\)30316-X](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(17)30316-X)
8. Wiederhold N. Antifungal resistance: current trends and future strategies to combat. *Infect Drug Resist* [Internet]. 2017 Ago;Volume 10:249–59. Disponible en: <https://www.dovepress.com/antifungal-resistance-current-trends-and-future-strategies-to-combat-peer-reviewed-article-IDR>
9. Revie NM, Iyer KR, Robbins N, Cowen LE. Antifungal drug resistance: evolution, mechanisms and impact. *Curr Opin Microbiol* [Internet]. 2018 Oct;45(Figure 2):70–

6. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.mib.2018.02.005>
10. Vu B. The Time for Antifungal Stewardship Programs Is Now [Internet]. ContagionLive: Infectious Diseases Today. 2017 [citado 2019 Mar 24]. Disponible en: <https://www.contagionlive.com/publications/contagion/2017/november2017/the-time-for-antifungal-stewardship-programs-is-now?p=1>
11. Butts A, Reitler P, Nishimoto AT, DeJarnette C, Estredge LR, Peters TL, et al. A systematic screen reveals a diverse collection of medications induce antifungal resistance in *Candida* species. Antimicrob Agents Chemother [Internet]. 2019;(Marzo). Disponible en: <http://aac.asm.org/lookup/doi/10.1128/AAC.00054-19>
12. Jacobs DM, Dilworth TJ, Beyda ND, Casapao AM, Bowers DR. Overtreatment of Asymptomatic Candiduria among Hospitalized Patients: a Multi-institutional Study. Antimicrob Agents Chemother [Internet]. 2017 Nov 6;62(1):1–8. Disponible en: <https://aac.asm.org/lookup/doi/10.1128/AAC.01464-17>
13. Daneman N, McGeer A, Leis JA, Gold WL, Shojanian K. Downstream Impact of Urine Cultures Ordered without Indication at Two Acute Care Teaching Hospitals. Infect Control Hosp Epidemiol. 2013;34(10):1113–4.
14. Lumbreras C, Chaves F, de Tejada AH, Montejo JC, Juan RS, Ferrari JM, et al. A non-compulsory stewardship programme for the management of antifungals in a university-affiliated hospital. Clin Microbiol Infect. 2012;19(1):56–61.
15. Ioannidis K, Papachristos A, Skarlatinis I, Kiospe F, Sotiriou S, Papadogeorgaki E, et al. Do we need to adopt antifungal stewardship programmes? Eur J Hosp Pharm [Internet]. 2018 Jun 28; Disponible en: <http://ejhp.bmj.com/lookup/doi/10.1136/ejhpharm-2017-001467>
16. Fisher MC, Hawkins NJ, Sanglard D, Gurr SJ. Worldwide emergence of resistance to antifungal drugs challenges human health and food security. Science (80-) [Internet]. 2018 May 18;360(6390):739–42. Disponible en: http://tlocal.org/2011/01/health_and_food_security.html
17. Centers for Disease Control and Prevention. Antifungal Resistance | Fungal Diseases | CDC [Internet]. CDC. 2018 [cited 2019 Mar 25]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/fungal/antifungal-resistance.html>
18. Spettel K, Barousch W, Makristathis A, Zeller I, Nehr M, Selitsch B, et al. Analysis

- of antifungal resistance genes in *Candida albicans* and *Candida glabrata* using next generation sequencing. Sturtevant J, editor. PLoS One [Internet]. 2019 Ene 10;14(1):e0210397. Disponible en: <http://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0210397>
19. Alexander BD, Johnson MD, Pfeiffer CD, Jiménez-Ortigosa C, Catania J, Booker R, et al. Increasing Echinocandin Resistance in *Candida glabrata*: Clinical Failure Correlates With Presence of FKS Mutations and Elevated Minimum Inhibitory Concentrations. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2013 Jun 15;56(12):1724–32. Disponible en: <https://academic.oup.com/cid/article-lookup/doi/10.1093/cid/cit136>
 20. Vallabhaneni S, Cleveland AA, Farley MM, Harrison LH, Schaffner W, Beldavs ZG, et al. Epidemiology and Risk Factors for Echinocandin Nonsusceptible *Candida glabrata* Bloodstream Infections: Data From a Large Multisite Population-Based Candidemia Surveillance Program, 2008–2014. *Open Forum Infect Dis* [Internet]. 2015 Dic 13;2(4):ofv163. Disponible en: <http://ofid.oxfordjournals.org/content/early/2014/06/01/ofid.ofu038.short>
 21. Verweij PE, Chowdhary A, Melchers WJG, Meis JF. Azole Resistance in *Aspergillus fumigatus*: Can We Retain the Clinical Use of Mold-Active Antifungal Azoles? Weinstein RA, editor. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2016 Feb 1;62(3):362–8. Disponible en: <https://academic.oup.com/cid/article-lookup/doi/10.1093/cid/civ885>
 22. Rivero-Menendez O, Alastruey-Izquierdo A, Mellado E, Cuenca-Estrella M. Triazole Resistance in *Aspergillus* spp.: A Worldwide Problem? *J Fungi* [Internet]. 2016 Jul 4;2(3):21. Disponible en: <http://www.mdpi.com/2309-608X/2/3/21>
 23. Lackner M, Hagen F, Meis JF, Gerrits van den Ende AHG, Vu D, Robert V, et al. Susceptibility and Diversity in the Therapy-Refractory Genus *Scedosporium*. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. 2014 Oct;58(10):5877–85. Disponible en: <http://aac.asm.org/lookup/doi/10.1128/AAC.03211-14>
 24. Lockhart SR, Etienne KA, Vallabhaneni S, Farooqi J, Chowdhary A, Govender NP, et al. Simultaneous Emergence of Multidrug-Resistant *Candida auris* on 3 Continents Confirmed by Whole-Genome Sequencing and Epidemiological Analyses. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2017 Ene 15;64(2):134–40. Disponible en: <https://academic.oup.com/cid/article-lookup/doi/10.1093/cid/ciw691>
 25. Arendrup MC, Perlin DS. Echinocandin resistance. *Curr Opin Infect Dis* [Internet].

- 2014 Dic;27(6):484–92. Disponible en: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00001432-201412000-00004>
26. Kordalewska M, Lee A, Park S, Berrio I, Chowdhary A, Zhao Y, et al. Understanding Echinocandin Resistance in the Emerging Pathogen *Candida auris*. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. 2018 Abr 9;62(6):1–9. Disponible en: <http://aac.asm.org/lookup/doi/10.1128/AAC.00238-18>
 27. Hamdy RF, Zaoutis TE, Seo SK. Antifungal stewardship considerations for adults and pediatrics. *Virulence* [Internet]. 2017 Ago 18;8(6):658–72. Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/21505594.2016.1226721>
 28. Abbo LM, Ariza-Heredia EJ. Antimicrobial Stewardship in Immunocompromised Hosts. *Infect Dis Clin North Am* [Internet]. 2014 Jun;28(2):263–79. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.idc.2014.01.008>
 29. Whitney L, Al-Ghusein H, Glass S, Koh M, Klammer M, Ball J, et al. Effectiveness of an antifungal stewardship programme at a London teaching hospital 2010–16. *J Antimicrob Chemother* [Internet]. 2019 Ene 1;74(1):234–41. Disponible en: <https://academic.oup.com/jac/article/74/1/234/5146760>
 30. Richardson MD. An introduction to antifungal stewardship. *J Antimicrob Chemother* [Internet]. 2016 Nov 20;71(suppl 2):ii3–ii3. Disponible en: <https://academic.oup.com/jac/article-lookup/doi/10.1093/jac/dkw390>
 31. Azap OK, Ergönül Ö. Antifungal Stewardship. In: *Antimicrobial Stewardship* [Internet]. Elsevier; 2017. p. 147–63. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B978012810477400012X>
 32. Urbancic KF, Thursky K, Kong DCM, Johnson PDR, Slavin MA. Antifungal stewardship. *Curr Opin Infect Dis* [Internet]. 2018 Oct;31(00):1. Disponible en: <http://insights.ovid.com/crossref?an=00001432-900000000-99237>
 33. Barlam TF, Cosgrove SE, Abbo LM, MacDougall C, Schuetz AN, Septimus EJ, et al. Implementing an Antibiotic Stewardship Program: Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2016 May 15;62(10):e51–77. Disponible en: <https://academic.oup.com/cid/article-lookup/doi/10.1093/cid/ciw118>

34. Ananda-Rajah MR, Slavin MA, Thursky KT. The case for antifungal stewardship. *Curr Opin Infect Dis* [Internet]. 2012 Feb;25(1):107–15. Disponible en: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00001432-201202000-00017>
35. Sociedad Española de Geriátría y Gerontología. Tratado de geriatría para residentes [Internet]. 2007. Anexo 1. Disponible en: http://ibdigital.uib.es/greenstone/collect/portal_social/index/assoc/segg0022.dir/segg0022.pdf
36. Liao Y, Zhong MK, Xu H Bin, Li L. Development and validation of a risk puntaje for predicting invasive fungal infectious in an intensive care unit. *Pharmazie*. 2013;68(6):459–64.
37. Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, Clancy CJ, Marr KA, Ostrosky-Zeichner L, et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2015 Dic 16;62(4):civ933. Disponible en: <https://academic.oup.com/cid/article-lookup/doi/10.1093/cid/civ933>
38. Sahoo A, Mahajan R. Management of tinea corporis, tinea cruris, and tinea pedis: A comprehensive review. *Indian Dermatol Online J* [Internet]. 2016;7(2):77. Disponible en: <http://www.idoj.in/text.asp?2016/7/2/77/178099>
39. Limper AH, Knox KS, Sarosi GA, Ampel NM, Bennett JE, Catanzaro A, et al. An Official American Thoracic Society Statement: Treatment of Fungal Infections in Adult Pulmonary and Critical Care Patients. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 2011 Ene;183(1):96–128. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21193785>
40. Peniket A. Department of Clinical Haematology Antifungal therapy guidelines. *Oxford Univ Hosp* [Internet]. 2017;(Marzo). Disponible en: <http://nssg.oxford-haematology.org.uk/general-clinical-management/H-94-antifungal-therapy-guidelines.pdf>
41. Mellinghoff SC, Hoenigl M, Koehler P, Kumar A, Lagrou K, Lass-Flörl C, et al. EQUAL Candida Puntaje: An ECMM puntaje derived from current guidelines to measure QUALity of Clinical Candidaemia Management. *Mycoses* [Internet]. 2018

- May;61(5):326–30. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1111/myc.12746>
42. Ertunc B, Yilmaz G, Koksai I. The Importance of Scoring Systems in Patients with Candidemia. *Med Mycol Open Access* [Internet]. 2018;04(01):1–5. Disponible en: <http://mycology.imedpub.com/the-importance-of-scoring-systems-in-patients-with-candidemia.php?aid=23970>
 43. McCarty TP, Pappas PG. Invasive Candidiasis. *Infect Dis Clin North Am* [Internet]. 2016 Mar;30(1):103–24. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.idc.2015.10.013>
 44. Sorrow ML. Hematopoietic cell transplantation (HCT)-specific comorbidity index: a new tool for risk assessment before allogeneic HCT. *Blood* [Internet]. 2005 Oct 15;106(8):2912–9. Disponible en: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L41510773%5Cnhttp://www.bloodjournal.org/cgi/reprint/106/8/2912%5Cnhttp://dx.doi.org/10.1182/blood-2005-05-2004%5Cnhttp://sfx.library.uu.nl/utrecht?sid=EMBASE&issn=00064971&id=doi:10>
 45. Rüping MJGT, Vehreschild JJ, Cornely OA. Patients at High Risk of Invasive Fungal Infections. *Drugs* [Internet]. 2008;68(14):1941–62. Disponible en: <http://link.springer.com/10.2165/00003495-200868140-00002>
 46. Javadzadeh Y, Hamedeyaz S. Floating Drug Delivery Systems for Eradication of *Helicobacter pylori* in Treatment of Peptic Ulcer Disease. In: *Trends in Helicobacter pylori Infection* [Internet]. InTech; 2014. p. 13. Disponible en: <http://www.intechopen.com/books/trends-in-helicobacter-pylori-infection/floating-drug-delivery-systems-for-eradication-of-helicobacter-pylori-in-treatment-of-peptic-ulcer-d>
 47. Muskett H, Shahin J, Eyres G, Harvey S, Rowan K, Harrison D. Risk factors for invasive fungal disease in critically ill adult patients: a systematic review. *Crit Care* [Internet]. 2011;15(6):R287. Disponible en: <http://ccforum.com/content/15/6/R287>
 48. Pagano L, Caira M. The role of primary antifungal prophylaxis in patients with haematological malignancies. *Clin Microbiol Infect* [Internet]. 2014 Jun;20(6):19–26. Disponible en: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L5>

2995336%0Ahttp://dx.doi.org/10.1111/1469-0691.12464

49. Pemán J, Salavert M. Epidemiología general de la enfermedad fúngica invasora. *Enferm Infecc Microbiol Clin* [Internet]. 2012 Feb;30(2):90–8. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0213005X1100298950>.
50. Enoch DA, Yang H, Aliyu SH, Micallef C. Human Fungal Pathogen Identification [Internet]. Lion T, editor. New York, NY: Springer New York; 2017. (Methods in Molecular Biology; vol. 1508). Disponible en: <http://link.springer.com/10.1007/978-1-4939-6515-1>
51. Falagas ME, Roussos N, Vardakas KZ. Relative frequency of albicans and the various non-albicans *Candida* spp among candidemia isolates from inpatients in various parts of the world: a systematic review. *Int J Infect Dis* [Internet]. 2010 Nov;14(11):e954–66. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijid.2010.04.006>
52. Martins N, Ferreira ICFR, Barros L, Silva S, Henriques M. Candidiasis: Predisposing Factors, Prevention, Diagnosis and Alternative Treatment. *Mycopathologia* [Internet]. 2014 Jun 1;177(5–6):223–40. Disponible en: <http://link.springer.com/10.1007/s11046-014-9749-153>.
53. Ostrosky-Zeichner L, Al-Obaidi M. Invasive Fungal Infections in the Intensive Care Unit. *Infect Dis Clin North Am* [Internet]. 2017 Sep;31(3):475–87. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.idc.2017.05.005>
54. Nucci M, Queiroz-Telles F, Tobón AM, Restrepo A, Colombo AL. Epidemiology of Opportunistic Fungal Infections in Latin America. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2010 Sep;51(5):561–70. Disponible en: <https://academic.oup.com/cid/article-lookup/doi/10.1086/655683>
55. Yapar N. Epidemiology and risk factors for invasive candidiasis. *Ther Clin Risk Manag* [Internet]. 2014 Feb;95. Disponible en: <http://www.dovepress.com/epidemiology-and-risk-factors-for-invasive-candidiasis-peer-reviewed-article-TCRM>
56. Webb BJ, Ferraro JP, Rea S, Kaufusi S, Goodman BE, Spalding J. Epidemiology and Clinical Features of Invasive Fungal Infection in a US Health Care Network. *Open Forum Infect Dis* [Internet]. 2018 Ago 1;5(8):2–9. Disponible en: <https://academic.oup.com/ofid/article/doi/10.1093/ofid/ofy187/506189857>. Lockhart

57. SR. Current Epidemiology of Candida Infection. Clin Microbiol Newsl [Internet]. 2014 Sep;36(17):131–6. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinmicnews.2014.08.001>
58. Mendes Giannini MJS, Bernardi T, Scorzoni L, Fusco-Almeida AM, Sardi JCO. Candida species: current epidemiology, pathogenicity, biofilm formation, natural antifungal products and new therapeutic options. J Med Microbiol [Internet]. 2013 Ene 1;62(1):10–24. Disponible en: <http://www.microbiologyresearch.org/content/journal/jmm/10.1099/jmm.0.045054-0>
59. Cortegiani A, Misseri G, Fasciana T, Giammanco A, Giarratano A, Chowdhary A. Epidemiology, clinical characteristics, resistance, and treatment of infections by Candida auris. J Intensive Care [Internet]. 2018 Dic 29;6(1):69. Disponible en: <https://jintensivecare.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40560-018-0342-4>
60. Chowdhary A, Sharma C, Meis JF. Candida auris : A rapidly emerging cause of hospital-acquired multidrug-resistant fungal infections globally. 2017;1–10.
61. Kauffman CA. Management of candidemia and invasive candidiasis in adults - UpToDate [Internet]. UpToDate. 2019 [citado 2019 Jun 21]. Disponible en: https://www-uptodate-com.ezproxy.sibdi.ucr.ac.cr/contents/management-of-candidemia-and-invasive-candidiasis-in-adults?search=candidaauris§ionRank=2&usage_type=default&anchor=H2357380752&source=machineLearning&selectedTitle=1~9&display_rank=1
62. Khan SA. Antifungal Prophylaxis for Immunocompromised Patients. US Pharm. 2019;42:20–3.
63. Fleming S, Yannakou CK, Haeusler GM, Clark J, Grigg A, Heath CH, et al. Consensus guidelines for antifungal prophylaxis in haematological malignancy and haemopoietic stem cell transplantation, 2014. Intern Med J [Internet]. 2014 Dic;44(12b):1283–97. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1111/imj.1259564>.
64. Kung H-C, Johnson MD, Drew RH, Saha-Chaudhuri P, Perfect JR. Clinical effectiveness of posaconazole versus fluconazole as antifungal prophylaxis in hematology-oncology patients: a retrospective cohort study. Cancer Med [Internet]. 2014 Jun;3(3):667–73. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1002/cam4.225>

65. Srinivasan A, Lopez-Ribot JL, Ramasubramanian AK. Overcoming antifungal resistance. *Drug Discov Today Technol* [Internet]. 2014 Mar;11:65–71. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ddtec.2014.02.005>
66. Garey KW, Aitken SL, Dima-Ala A, Beyda ND, Kuper K, Xie Y, et al. Echinocandin Use in Hospitalized Patients: A Multi-institutional Study. *Am J Med Sci* [Internet]. 2015 Abr;349(4):316–20. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002962915300665>
67. Kane LE, Muzevich KM. Micafungin in the treatment of candiduria: A case series. *Med Mycol Case Rep* [Internet]. 2016 Mar;11:5–8. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2211753916300033>
68. Bellmann R, Smuszkiewicz P. Pharmacokinetics of antifungal drugs: practical implications for optimized treatment of patients. *Infection*. 2017 Dic 12;45(6):737–79. 69.
69. van Engen A, Casamayor M, Kim S, Watt M, Odeyemi I. “De-escalation” strategy using micafungin for the treatment of systemic *Candida* infections: budget impact in France and Germany. *Clin Outcomes Res* [Internet]. 2017 Dic;Volume 9:763–74. Disponible en: <https://www.dovepress.com/de-escalation-strategy-using-micafungin-for-the-treatment-of-systemic--peer-reviewed-article-CEOR>
70. Ramos A, Pérez-Velilla C, Asensio A, Ruiz-Antorán B, Folguera C, Cantero M, et al. Antifungal stewardship in a tertiary hospital. *Rev Iberoam Micol* [Internet]. 2015 Oct;32(4):209–13. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S113014061500039X>
71. Ruhnke M. Antifungal stewardship in invasive *Candida* infections. *Clin Microbiol Infect* [Internet]. 2014 Jun;20(6):11–8. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1198743X1460327X>
72. Garau J, Bassetti M. Role of pharmacists in antimicrobial stewardship programmes. *Int J Clin Pharm* [Internet]. 2018 Oct 22;40(5):948–52. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s11096-018-0675-z>
73. Parente DM, Morton J. Role of the Pharmacist in Antimicrobial Stewardship. *Med Clin North Am* [Internet]. 2018 Sep;102(5):929–36. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2018.05.009>

Anexo 1. Evaluación del uso de antifúngicos sistémicos

1. Dosis adecuadas según CrCl y perfil hepático

Dosis según aclaramiento:

Antifúngico	Ajuste de dosis
Anfotericina B	<u>CrCl > 10 mL/min</u> No requiere ajuste
	<u>CrCl ≤ 10 mL/min</u> 20-50 mg cada 24-36 horas
	<u>Hemodiálisis</u> No requiere ajuste
Anidulafungina	No requiere ajuste
Caspofungina	No requiere ajuste
Fluconazol	<u>ClCr > 50 mL/min</u> No requiere ajuste
	<u>ClCr ≤ 50 mL/min</u> Administrar el 50% de la dosis usual
	<u>Hemodiálisis</u> Administrar dosis usual en los días de diálisis y el 50% de la dosis en los días sin diálisis
Itraconazol	No requiere ajuste
Ketoconazol	No requiere ajuste
Terbinafina	No requiere ajuste
Tioconazol	No requiere ajuste
Voriconazol	<u>ClCr > 50 mL/min</u> No requiere ajuste
	<u>ClCr ≤ 50 mL/min</u> Se recomienda usar voriconazol VO. Valorar riesgo/beneficio
	<u>Hemodiálisis</u> No requiere ajuste

Dosis según perfil hepático:

Antifúngico	Ajuste de dosis
Anfotericina B	No requiere ajuste
Anidulafungina	No requiere ajuste
Caspofungina	<u>Child-Pugh score 5-6</u> No requiere ajuste
	<u>Child-Pugh score 7-9</u> Dosis de carga de 70 mg IV (cuando se recomienda dosis de carga) y luego 35 mg IV cada día
	<u>Child-Pugh score 10-15</u> Dosis de carga de 70 mg IV (cuando se recomienda dosis de carga) y luego 35 mg IV cada día
Fluconazol	No requiere ajuste
Itraconazol	No requiere ajuste
Ketoconazol	CONTRAINDICADO
Terbinafina	CONTRAINDICADO
Tioconazol	No requiere ajuste

Voriconazol	<u>Child-Pugh score 5-9</u>	Dosis inicial estándar (6 mg/Kg IV BID por dos dosis), seguido del 50% de la dosis de mantenimiento (2 mg/Kg BID)
	<u>Child-Pugh score 10-15</u>	Utilizar solo si el beneficio supera sustancialmente el riesgo

Child-Pugh score

	Puntaje
Encefalopatía	
Ausente	0
Grado 1	2
Grado 2	2
Grado 3	3
Grado 4	3
Ascitis	
Ausente	1
Leve	2
Moderada	3
Bilirrubina	
< 2 mg/dL	1
2-3 mg/dL	2
> 3 mg/dL	3
Prolongación del tiempo de protrombina	
< 4 s por encima del control/INR < 1,7	1
4-6 s por encima del control/INR 1,7-2,3	2
> 6 s por encima del control/INR > 2,3	3

Grado 1: confusión/estado alterado; grado 2: comportamiento inapropiado, estupor, somnolencia; grado 3: confusión, estupor con excitabilidad; grado 4: coma, sin respuesta a estímulos

Estratificación del puntaje del Child-Pugh score:

Puntaje	Categoría
5-6	Child clase A
7-9	Child clase B
10-15	Child clase C

Se recomienda utilizar la calculadora de *uptodate*: “Child Pugh score of severity of liver disease”.

1. Índice de comorbilidad de Charlson

Factor de riesgo	Puntaje
Enfermedad cerebrovascular	1
Diabetes	1
EPOC	1
Insuficiencia cardiaca/cardiopatía isquémica	1
Demencia	1
Enfermedad arterial periférica	1
Insuficiencia renal crónica (diálisis)	2
Cáncer	2

Estratificación del puntaje de riesgo según el índice de Charlson:

Puntaje de riesgo	Categoría de riesgo
0-1	Ausencia de comorbilidad
2	Comorbilidad baja
≥ 3	Comorbilidad alta

2. Puntuación para la predicción de riesgo de infección fúngica invasiva (IFIRS, por sus siglas en inglés)

Factor de riesgo	Puntaje
Diabetes mellitus	5
Cirugía gastrointestinal	5
Malignidades hematológicas	4
Terapia antibiótica de amplio espectro ≥ 4 días	4
Catéter venoso central	3
Nutrición parenteral total	3
Ventilación mecánica ≥ 2 días	2

Estratificación del puntaje de riesgo según el predictor de infección fúngica invasiva:

Puntaje de riesgo	Categoría de riesgo
≤ 8	Bajo
9-13	Intermedio
≥ 14	Alto

1. EQUAL *candida* score

	Puntaje
Diagnóstico	
Hemocultivo inicial	3
Identificación a nivel de especie	3
Estudio de sensibilidad	2
Ecocardiograma	1
Oftalmoscopia	1
Tratamiento	
Tratamiento con equinocandinas	3
Desescalamiento a fluconazol, según el estudio de sensibilidad	2
Tratamiento durante 14 días tras el primer cultivo de seguimiento negativo	2
Portadores de catéter venoso central: retirada del catéter	
≤ 24 horas desde el diagnóstico	3
> 24 horas < 72 horas desde el diagnóstico	2
Seguimiento	
Hemocultivos de seguimiento (al menos uno diario hasta que sea negativo)	2

Los portadores de CVC reciben puntos extra, el score total difiere por tanto en los portadores y no portadores de CVC

2. Evaluación de la adecuación de la terapia antifúngica

	Pregunta	Respuesta	Puntaje
Indicación	¿El paciente necesita terapia antifúngica?	Sí	2
		No	0
Selección	¿El antifúngico cubre el agente sospechado y es la primera opción recomendada por las guías?	Cubre el agente sospechado y es primera línea	2
		Cubre el agente sospechado, pero es opción alternativa	1
		No cubre el agente sospechado	0
Dosis	¿La dosis es correcta según el peso corporal, la función renal y hepática del paciente y según las interacciones con otros medicamentos?	Sí	1
		No	0
Ajuste microbiológico	¿El antifúngico se ajustó luego de los resultados microbiológicos (identificación de microorganismos, susceptibilidad antifúngica)?	Sí	2
		No	0
Ruta de administración	¿La vía se cambió a oral cuando fue posible?	Sí	1
		No	0
Duración	¿La duración de la terapia fue correcta según las guías?	Sí	2
		No	0
Total			0-10

Tanto las dosis altas como elevadas se consideran incorrectas. Las duraciones muy cortas o muy largas se consideran incorrectas.

Resumen guía de práctica clínica para el tratamiento de candidiasis: actualización de 2016 por la IDSA

Tratamiento para candidemia en pacientes no neutropénicos

- Una equinocandina (caspofungina: dosis de carga de 70 mg y luego 50 mg QD; anidulafungina: dosis de carga de 200 mg y luego 100 mg QD) es recomendada como terapia inicial.
- Fluconazol intravenoso u oral, dosis de carga de 800 mg (12 mg/Kg) y luego 400 mg QD (6 mg /Kg). Es una terapia alternativa a una equinocandina como terapia inicial en algunos pacientes, incluyendo aquellos que no están críticamente enfermos y que se considera que no tienen una infección por *Cándida* resistente a fluconazol.
- Se recomienda un test de susceptibilidad a azoles para todos los aislados de *Cándida* en sangre y otros sitios relevantes. Se debe considerar realizar un test de susceptibilidad a equinocandinas en pacientes que han tenido tratamiento previo con equinocandinas, además de aquellos pacientes en los que se crea probable una infección por *C. glabrata* o *C. parapsilosis*.
- La transición de una equinocandina a fluconazol (usualmente en 5-7 días) se recomienda en pacientes clínicamente estables, que tienen aislados susceptibles a fluconazol y tienen hemocultivos repetitivos negativos luego de la iniciación de la terapia antifúngica.
- Para infecciones debidas a *C. glabrata* se debe considerar la transición a dosis más altas de fluconazol, 800 mg (12 mg/Kg) QD o voriconazol 200-300 mg (3-4 mg/Kg) BID. Estas dosis sólo deben ser consideradas en pacientes con aislados susceptibles a fluconazol o a voriconazol.
- La transición de anfotericina B a fluconazol se recomienda luego de 5-7 días en pacientes que tienen aislados susceptibles a fluconazol, que están clínicamente estables y quienes tienen cultivos repetidos negativos.
- Voriconazol 400 mg (6 mg/Kg) BID por dos dosis y luego 200 mg (3 mg/Kg) BID es efectivo para candidemia, pero ofrece una ligera ventaja sobre el fluconazol como terapia inicial. Voriconazol se recomienda como terapia de desescalamiento oral para casos seleccionados de candidemia causada por *C. krusei*.
- Todos los pacientes no neutropénicos con candidemia deben tener una examinación oftalmológica dilatada dentro de la primera semana tras el diagnóstico.
- Cultivos de seguimiento se deben realizar cada día para establecer el momento en el que la candidemia se haya erradicado.
- La duración recomendada de la terapia para candidemia sin complicaciones metastásicas evidentes es de 2 semanas después de la eliminación documentada de la *Cándida* del torrente sanguíneo y la resolución de los síntomas atribuibles a la candidemia.
- Los catéteres venosos centrales deben retirarse lo antes posible en el curso de la candidemia cuando se presume que el catéter es la fuente de infección y este se puede extraer de manera segura. La decisión es individualizada para cada paciente.

Terapia empírica para sospecha de candidiasis invasiva en pacientes no neutropénicos en la UCI

- La terapia antifúngica empírica se debe considerar en pacientes críticos con factores de riesgo para candidiasis invasiva y ninguna otra causa conocida de fiebre. Debe basarse en la evaluación clínica de los factores de riesgo, marcadores de candidiasis invasiva y datos de cultivos de sitios no estériles. La terapia debe iniciarse lo antes posible en pacientes con estos factores y que tienen signos clínicos de shock séptico.
- La terapia empírica preferida para la sospecha de candidiasis en la UCI es una equinocandina (caspofungina: dosis de carga de 70 mg y luego 50 mg QD; anidulafungina: dosis de carga de 200 mg y luego 100 mg QD).
- Fluconazol, dosis de carga de 800 mg (12 mg/Kg) y luego 400 mg (6 mg/Kg) QD es una alternativa aceptable en pacientes que no han tenido exposición reciente a azoles y que no se encuentran colonizados por especies de *Cándida* resistentes a azoles.
- La duración recomendada de la terapia empírica para sospecha de candidiasis invasiva en pacientes que mejoran es de 2 semanas, al igual que el tratamiento de candidemia documentada.
- Para pacientes sin respuesta clínica a la terapia antifúngica empírica a los 4-5 días y sin evidencia subsiguiente de candidiasis invasiva luego del inicio del tratamiento empírico o que tienen un análisis diagnóstico (no basado en cultivos) con un alto valor predictivo negativo, debe considerarse la interrupción de la terapia antifúngica.

Profilaxis para prevención de candidiasis invasiva en la UCI

- Fluconazol: dosis de carga de 800 mg (12 mg/Kg) y luego 400 mg (6 mg/Kg) QD, se puede utilizar en pacientes adultos de alto riesgo con una tasa alta (>5%) de candidiasis invasiva.
- Una alternativa es una equinocandina (caspofungina: dosis de carga de 70 mg y luego 50 mg QD; anidulafungina: dosis de carga de 200 mg y luego 100 mg QD).

Tratamiento para candidiasis intra-abdominal

- La terapia empírica se debe considerar en pacientes con evidencia clínica de infección intra-abdominal y factores de riesgo significativo para candidiasis, incluyendo cirugía abdominal, fugas anastomóticas o necrotización pancreática.
- La elección de la terapia antifúngica es la misma que para el tratamiento de candidemia o terapia empírica para pacientes no neutropénicos en la UCI.
- La duración de la terapia se debe determinar según el control de la fuente de la infección y la respuesta clínica.

Tratamiento para aislados de *Cándida* en el tracto respiratorio

- Los cultivos de *Cándida* en las secreciones respiratorias usualmente indican colonización y raramente requieren de tratamiento con terapia antifúngica.

Tratamiento para infecciones por *Cándida* en el tracto urinario

Tratamiento para candiduria asintomática:

- El tratamiento con antifúngicos no se recomienda a menos que el paciente pertenezca a un grupo con alto riesgo de diseminación (pacientes neutropénicos, niños con bajo peso al nacer (< 1500 g) y pacientes bajo manipulación urológica).
- Los pacientes neutropénicos y niños con bajo peso al nacer se deben tratar con la terapia recomendada para candidemia.
- Los pacientes bajo manipulación urológica se deben tratar con fluconazol oral, 400 mg (6 mg/Kg) QD por varios días antes del tratamiento.

Tratamiento para cistitis sintomática por *Cándida*:

- Para organismos susceptibles a fluconazol, fluconazol oral, 200 mg (3 mg/Kg) por 2 semanas.
- Para *C. glabrata* resistente a fluconazol y *C. krusei*, anfotericina B convencional 0,3-0,6 mg/Kg QD por 1-7 días.

Tratamiento para pielonefritis sintomática ascendente por *Cándida*:

- Para organismos susceptibles a fluconazol, fluconazol oral, 200-400 mg (3-6 mg/Kg) por 2 semanas.
- Para *C. glabrata* resistente a fluconazol y *C. krusei*, anfotericina B convencional 0,3-0,6 mg/Kg QD por 1-7 días.

Tratamiento para candidiasis vulvovaginal

- Para el tratamiento de vulvovaginitis no complicada se recomiendan agentes antifúngicos tópicos.
- Alternativamente, se recomienda una unidosis oral de 150 mg de fluconazol.
- Para vulvovaginitis aguda severa se recomienda fluconazol 150 mg cada 72 horas por un total de 2-3 dosis.
- Para candidiasis vulvovaginal recurrente, se recomienda una terapia de inducción de 10-14 días con un agente tópico o fluconazol oral, seguido de 150 mg de fluconazol cada semana por 6 meses.

Tratamiento para candidiasis orofaríngea

- Para infección moderada a severa, se recomienda fluconazol oral 100-200 mg QD por 7-14 días.
- Para infección refractoria a fluconazol, se recomienda una solución de itraconazol 200 mg QD por al menos 28 días.
- Alternativas para infección refractoria a fluconazol incluyen voriconazol 200 mg BID o suspensión oral de anfotericina B convencional, 100 mg/mL QUID.
- Equinocandinas intravenosas (caspofungina: dosis de carga de 70 mg y luego 50 mg QD o anidulafungina: dosis de carga de 200 mg y luego 100 mg QD) o anfotericina B convencional intravenosa 0,3 mg/Kg QD son alternativas.

En los siguientes casos, el tratamiento indicado se debe revisar directamente de la guía de la IDSA:

- Candidemia en pacientes neutropénicos. **Página 3**
- Candidiasis crónica diseminada (hepatoesplénica). **Página 3**
- Infecciones intravasculares por *Cándida*, incluyendo endocarditis, infecciones de dispositivos cardiacos implantables y tromboflebitis. **Página 5-6**
- Infecciones osteoarticulares: osteomielitis y artritis séptica. **Página 6**
- Endoftalmitis y coriorretinitis con y sin vitritis. **Página 6**
- Candidiasis de SNC. **Página 7**
- Bolas fúngicas sinusales. **Página 7**
- Candidiasis esofágica. **Página 8**

Universidad de Costa Rica

Facultad de Farmacia

Incidencia, manejo y prevención del riesgo de prolongación del intervalo QT en el ambiente hospitalario privado de Costa Rica.

Rocío Escalona Rodríguez B22342

Abigail Fallas Mora B25231

Daniela Trigueros Hernández B16614

Comité asesor

Dr. José Miguel Chaverri Fernández

Dr. José Pablo Díaz Madriz

Dr. Esteban Zavaleta Monestel

Hospital Clínica Bíblica

San José, Costa Rica

2019

Tabla de contenido

Justificación del estudio	3
Objetivos	6
Objetivo general	6
Objetivos específicos	6
Hipótesis	7
Marco teórico	8
Metodología	13
Lugar del estudio y selección de pacientes	13
Diseño del estudio y recolección de datos	14
Análisis de datos	16
Resultados	18
Características demográficas y clínicas de la población	18
Prescripción de fármacos asociados a la prolongación del intervalo QT	20
Vinculación del valor del intervalo QTc	¡Error! Marcador no definido.
Prevalencia de la prolongación del intervalo QT	25
Discusión	30
Conclusiones	38
Recomendaciones	38
Referencias	39
Anexos	46

Justificación del estudio

En la primera década del 2000, la principal causa de retiro o restricción de fármacos en el mercado fue la prolongación del intervalo QT, la cual, al asociarse con taquicardia ventricular o *torsade de pointes* (TdP), puede ser fatal.¹ La prolongación del intervalo QT puede incrementar la estancia hospitalaria y la morbimortalidad de los pacientes, lo cual es importante porque muchos medicamentos tienen el potencial de causar esta prolongación, ya sea solos o en combinación generando o no interacciones medicamentosas clínicamente relevantes.² La prevalencia de prolongación del intervalo QT es difícil de determinar, debido a la inconsistencia de las definiciones y de los métodos de medición; existen investigaciones que reportan una prevalencia de prolongación del intervalo QT >500 ms que oscila entre 2,6% a 24% de los pacientes monitorizados.³

Existe una extensa lista de medicamentos que pueden prolongar el intervalo QT y causar TdP, de los cuales, muchos son comunes en la práctica clínica, como los antiarrítmicos, antimicrobianos, antipsicóticos, anticancerígenos, antihistamínicos y antieméticos. Sin embargo, las únicas clases de medicamentos con datos de incidencia de hasta un 10% son los agentes antiarrítmicos de clase Ia (procainamida, disopiramida) y clase III (sotalol, dofetilida).^{2,4,5} AZCERT, Inc., una organización independiente sin fines de lucro, mantiene una lista actualizada de medicamentos con riesgo conocido, posible y condicional para causar TdP en su sitio web, la cual brinda un enfoque conservador para el manejo, y es utilizado por los clínicos para evaluar los riesgos y los beneficios de los medicamentos enumerados.^{3,6}

Existe una serie de procedimientos que el personal de farmacia puede realizar para prevenir una prolongación del intervalo QT, ya que estos pueden identificar los medicamentos concomitantes que tengan un efecto sinérgico para la prolongación del intervalo, para así sugerir un modificación o suspensión de la terapia. Por otra parte, hay causas corregibles que pueden producir esta anomalía en el ECG, como lo son las alteraciones en los electrolitos (hipokalemia, hipomagnesemia, hipocalcemia), las cuales se deben normalizar. Otras causas de la prolongación del QT incluyen enfermedades estructurales y

arritmias genéticas hereditarias; estos pacientes deben ser evaluados por un cardiólogo o electrofisiólogo antes de recibir alguna terapia que pueda producir alteraciones electrocardiográficas. Todos estos son procedimientos que es posible implementar por medio de un protocolo para la prevención de la prolongación del intervalo QT.^{7,8}

Cuando se detecta un intervalo QT prolongado, el paciente debe ser evaluado cuidadosamente y todos los medicamentos que puedan prolongar el QT deben ser suspendidos. En caso de que se presente síncope o palpitaciones es necesario evaluar a los pacientes en un entorno monitorizado y debe repetirse un ECG cada 24 horas hasta que se pueda confirmar la resolución de la prolongación, ya que el QT elevado incrementa el riesgo de TdP. La recurrencia de TdP en estos casos es frecuente y, por lo tanto, la aparición de un solo evento exige una evaluación y seguimiento clínico urgente, ya que los pacientes con estas anomalías deben ser ingresados en la unidad de atención cardiaca y se requiere de una serie de terapias farmacológicas que eviten un empeoramiento de su salud.^{7,9}

Con el fin de reducir la incidencia de la prolongación del intervalo QT a nivel intrahospitalario, muchos autores han recomendado que la monitorización electrocardiográfica (ECG) debería ser rutinaria en pacientes a los que se les prescriben medicamentos con incidencia de prolongación del intervalo QT, como es el caso de los antipsicóticos. Sin embargo, este monitoreo electrocardiográfico de rutina presenta dilemas tanto logísticos como fiscales para los profesionales, y existe una controversia sobre la importancia del mismo, así como desconocimiento acerca de cuándo es necesario.¹⁰

Para fármacos específicos, la incidencia de TdP varía en gran medida. Debido a estas diferencias, la incidencia general en una población determinada depende del riesgo relativo de los medicamentos recetados y la frecuencia de su utilización.¹¹ Una declaración científica proveniente de la Asociación Americana de Cardiología (AHA, por sus siglas en inglés) recomendó en el 2004 que se realizara un monitoreo del intervalo QT cuando se presentaran ciertas afecciones, entre las que se incluyen¹²:

- Pacientes que reciben sobredosis de medicamentos que prolongan el intervalo QT.
- Pacientes con alteraciones en el ritmo cardíaco que causan bradicardia severa o pausas prolongadas.
- Pacientes con hipokalemia o hipomagnesemia.

Esta declaración fue el primer intento de guiar a los clínicos en la provisión de monitoreo del intervalo QT.¹² Posteriormente, en 2017 la AHA hizo una segunda declaración, en la que se brindaron recomendaciones actualizadas sobre indicaciones, duración e implementación de monitoreo electrocardiográfico continuo en pacientes hospitalizados, ya que desde la primera publicación han surgido nuevos problemas que deben abordarse, como el uso excesivo de monitoreo de arritmias en una variedad de poblaciones de pacientes y el uso adecuado de monitorización en isquemia y en prolongación del intervalo QT, entre otros.³

Estas declaraciones son una muestra de la necesidad que se tiene de desarrollar protocolos de prevención del incremento del intervalo QT, para evitar que se requieran medidas de manejo, las cuales pueden no ser suficientes para salvaguardar la vida de los pacientes.¹³

El presente estudio pretende evaluar la prevención, el manejo y la incidencia del riesgo de prolongación del intervalo QT en los pacientes del Hospital Clínica Bíblica durante los períodos establecidos y, si fuese necesario, proponer intervenciones a través del servicio de farmacia del hospital para la elaboración de un protocolo hospitalario que busque orientar al profesional en ciencias de la salud en la prevención de las posibles complicaciones asociadas a la prolongación de este intervalo.

Objetivos

Objetivo general

Analizar la terapia farmacológica asociada al aumento en el riesgo de prolongación del intervalo QT e inducción de taquicardia ventricular compleja instaurada en los pacientes internados en el Hospital Clínica Bíblica durante el período de enero – diciembre de 2018, con el fin de establecer un protocolo para la prevención del desarrollo de este tipo de eventos.

Objetivos específicos

- Determinar la incidencia de casos de pacientes con riesgo de prolongación del intervalo QT durante el período de enero a diciembre de 2018.
- Evaluar la prescripción de fármacos asociados a la prolongación del intervalo QT en función de los factores clínicos de riesgo más frecuentes presentes en la población en estudio.
- Contrastar el manejo del paciente con riesgo de prolongación del intervalo QT con respecto a los lineamientos internacionales.
- Elaborar un protocolo hospitalario que busque orientar al profesional en ciencias de la salud en la prevención de las posibles complicaciones asociadas a la prolongación del intervalo QT.

Hipótesis

No existen lineamientos en el Hospital Clínica Bíblica que busquen minimizar las complicaciones asociadas al riesgo de la prolongación del intervalo QT, según la evidencia científica publicada.

Marco teórico

El intervalo QT es una medida de la repolarización del miocardio ventricular. Dado que, la repolarización cardíaca normal se adapta a la frecuencia cardíaca, es necesario utilizar el intervalo QT corregido (QTc). El QTc permite una correcta interpretación del intervalo QT en diferentes momentos y a diferentes frecuencias cardíacas. Para realizar esta corrección, se encuentran disponibles distintas fórmulas, de las cuales, la más utilizada es la fórmula de Bazett. Sin embargo, con esta fórmula, existe una sobrecorrección conocida a altas frecuencias cardíacas y una subcorrección a bajas tasas cardíacas.¹⁴⁻¹⁸

Investigaciones detalladas de la corrección del intervalo QT han demostrado la necesidad de aplicar las diversas fórmulas de corrección de manera individualizada en los pacientes, de manera que se tomen en cuenta dos factores fisiológicos a la hora de aplicar las mismas: el sexo y la fluctuación en la frecuencia cardíaca del paciente. Se ha demostrado que cuando se realiza la determinación del intervalo QT en pacientes que no sufren de alteraciones en la frecuencia cardíaca ($QRS < 120$ ms), es posible utilizar fórmulas simples para el cálculo del QTc, como es el caso de la fórmula de Fridericia y la de Framingham. En estos casos, la fórmula más recomendada es la de Fridericia puesto que, es la que ha demostrado tener menos variabilidad en los resultados según el sexo del paciente, que es uno de los factores fisiológicos que se mencionaron anteriormente.^{14,19}

La estimación de la fluctuación en la frecuencia cardíaca se realiza por medio de la determinación del complejo QRS. Mason y colaboradores²⁰ demostraron que la conducción intraventricular (reflejada en la duración del QRS) se acorta a medida que la frecuencia cardíaca aumenta de manera espontánea, lo cual se traduce en un incremento en la duración del complejo QRS, por encima de 120 ms.²¹ En pacientes con esta característica, la única fórmula recomendada para la corrección del intervalo QT es la de Rautaharju, ya que solamente esta contempla los cambios que la frecuencia cardíaca que el paciente sufre durante el día, o en determinadas circunstancias.¹⁹

Un intervalo QTc moderadamente prolongado se define como QTc > 450 ms en hombres y QTc > 470 ms en mujeres o un QTc delta (diferencia en QTc entre un ECG de referencia y de seguimiento) >30 ms. Por otro lado, un intervalo QTc severamente prolongado es aquel QTc >500 ms o un delta QTc > 60 ms. Estos valores QTc prolongados están relacionados con eventos adversos graves, más específicamente arritmias ventriculares llamadas Torsade de Pointes (TdP), mortalidad por cualquier causa, mortalidad cardíaca y muerte súbita cardíaca (SCD, por sus siglas en inglés).^{14,18,22-24}

En una población hospitalizada, los factores de riesgo para la prolongación del QTc y las combinaciones de varios fármacos que prolongan el QTc son comunes. AZCERT, Inc a través de su sitio web *CredibleMeds* es una organización estadounidense que proporciona listas de medicamentos que están asociados con un riesgo de prolongación de QTc y TdP (lista 1: medicamentos con un riesgo conocido de TdP; lista 2: medicamentos con un posible riesgo de TdP; lista 3: medicamentos con un riesgo condicional para TdP; lista 4: medicamentos que deben evitarse en pacientes con síndrome de intervalo QT prolongado congénito). En ellas, se encuentran más de 170 medicamentos cardíacos y no cardíacos con evidencia de presentar riesgo de prolongación del intervalo QTc.^{18,23-25}

Tanto los efectos farmacodinámicos como farmacocinéticos pueden llevar a la prolongación del QTc. En una interacción farmacodinámica, el uso concomitante de fármacos, puede llevar a un intervalo QTc prolongado si los mismos tienen un efecto aditivo o sinérgico. Por otro lado, si un fármaco reduce el aclaramiento de otro con riesgo de prolongar el intervalo QTc, el aumento de las concentraciones plasmáticas y tisulares conlleva a una interacción farmacocinética.²⁶

Se han determinado, además, factores de riesgo específicos del paciente para la prolongación del intervalo QTc inducido por medicamentos, entre ellos se mencionan el sexo femenino, edad > 65 años, historial de enfermedad cardiovascular, antecedentes familiares de muerte súbita cardíaca, insuficiencia hepática o renal, arritmias y trastornos electrolíticos. A medida que aumenta el número de factores en el paciente, el riesgo de presentar QTc prolongado es mayor. Por lo tanto, para hacer una estimación adecuada del riesgo de

prolongación del intervalo QTc, es necesario tomar en cuenta tanto la terapia farmacológica, como los factores de riesgo específicos de cada paciente.^{14,24-29}

Es importante enfatizar que, no todos los factores de riesgo de prolongación del intervalo QTc muestran el mismo nivel de evidencia clínica, por lo que existen tablas de estratificación de riesgo. Se debe realizar una correcta categorización de riesgo en los pacientes, ya que, todas las pautas disponibles para el manejo de la prolongación del intervalo QTc, hacen hincapié en aquellos con factores de riesgo con alta evidencia clínica. RISQ-PATH score, es un puntaje de riesgo para la predicción de prolongación del intervalo QTc en pacientes hospitalizados en el cual, los puntos son asignados de acuerdo con el nivel de evidencia para cada factor de riesgo.^{18,25,30}

Los parámetros demográficos que se han definido como factores de alto riesgo son edad ≥ 65 años, sexo femenino y tabaquismo. En cuanto a factores de riesgo cardiovascular, aquellos con alta evidencia clínica son cardiomiopatía (isquémica), hipertensión y arritmia. También, el uso de diuréticos y fármacos antiarrítmicos ha demostrado riesgo alto para la prolongación del intervalo QTc. Otras de las comorbilidades que se han definido como factores de alto riesgo son los trastornos de la tiroides. De los trastornos electrolíticos, la hipopotasemia tuvo la asociación más fuerte con la prolongación de QTc, seguidamente de la hipocalcemia.²⁵

Según varios estudios cohorte no existe un umbral de prolongación de QTc en el cual se pueda asegurar que va a desencadenarse TdP. Sin embargo, se sabe que en individuos con síndrome de intervalo QT prolongado congénito hay un aumento gradual en el riesgo de TdP a medida que aumenta el intervalo QTc. Cada aumento de 10 ms en el QTc contribuye aproximadamente a un aumento exponencial del 5% al 7% en el riesgo de TdP en estos pacientes. Del mismo modo, reportes de pacientes con TdP inducida por fármacos muestran un aumento del riesgo similar cuando se supera el umbral de QTc 500 ms.^{31,32}

La Asociación Americana del Corazón (AHA, por sus siglas en inglés) recomienda que cuando se detecta un intervalo QTc prolongado, el paciente debe ser evaluado cuidadosamente, y se deben suspender todos los medicamentos que incrementen el riesgo de prolongación de QTc de inmediato (si corresponde). Aquellos pacientes que experimentan síncope o presíncope asociado, palpitaciones o QTc > 500 ms y/o bradicardia (frecuencia cardíaca < 60 latidos por minuto) deben evaluarse de inmediato y ser monitorizados. Se debe repetir un ECG cada 24 horas hasta que se confirme la resolución de la prolongación de QTc. De igual manera, se deben identificar otras posibles causas que puedan prolongar QTc.⁷

Los farmacéuticos pueden minimizar el riesgo de prolongación del intervalo QTc inducido por medicamentos y TdP, principalmente a través de la atención a los factores de riesgo, algunos puntos importantes en los que se puede intervenir son: evitar el uso de fármacos que prolonguen QTc en pacientes con un QTc > 450 ms antes del tratamiento. Además, se deben mantener los valores séricos de los electrolitos (potasio, magnesio y calcio) dentro del rango normal. Otra recomendación es evitar el uso de medicamentos que prolongan el QTc en pacientes con antecedentes de TdP inducida por medicamentos, en aquellos que han sido resucitados previamente de un episodio de SCD o en pacientes a los que se les haya diagnosticado uno de los síndromes QT largos congénitos.^{7,33}

En caso de que sea necesario el uso de fármacos con riesgo de prolongación de QTc se debe procurar que no se administre más de un medicamento asociado a prolongación de QTc concomitantemente, además se deben evitar interacciones importantes y se debe procurar un ajuste de dosis correcto de aquellos medicamentos eliminados de manera renal. Sumado a esto se debe evitar la administración intravenosa rápida de medicamentos que prolonguen el QTc. En caso de que el QTc se prolongue a > 500 o > 550 ms si hay una ampliación del QRS > 120 ms secundario a la estimulación o al bloqueo de rama se deben suspender los fármacos que prolongan el QTc. También es importante reducir la dosis o discontinuar los medicamentos de riesgo si el QTc se incrementa en 60 ms o más en relación con el valor antes de recibir el tratamiento.^{7,33}

Se sabe que la gestión de riesgo actual y la monitorización electrocardiográfica son limitados a pesar de las directrices existentes. Es necesario mejorar el conocimiento de la prolongación de QTc y estimular la monitorización, sin crear fatiga por alerta. Esto se puede lograr mediante el desarrollo de algoritmos de toma de decisiones basados en la selección de pacientes de alto/bajo riesgo para la prolongación del intervalo QTc.⁷

Metodología

Lugar del estudio y selección de pacientes

Se realizó un estudio observacional retrospectivo de pacientes atendidos en la Unidad de Cuidados Intensivos, Unidad Coronaria, Cuidados Intermedios y Tercer piso del Hospital Clínica Bíblica, centro de salud privado de 78 camas, ubicado en el cantón central de San José, Costa Rica.

Criterios de inclusión:

- Pacientes mayores de 18 años que hayan tenido una estancia hospitalaria mayor a 48 horas y hayan recibido tratamiento con un medicamento de lista 1 o dos o más medicamentos de las listas 2 y 3, que se encuentran en el anexo 3.⁶

Criterios de exclusión:

- Pacientes con expedientes que carezcan de la información mínima requerida para el análisis (diagnóstico, fármacos prescritos, dosis, vía).
- Presencia de marcapasos.

La información requerida para la realización de este estudio fue recopilada a partir de los registros clínicos electrónicos, los cuales se encuentran dentro de los programas informáticos llamados Gestión de Pacientes Hospitalizados (GPH), Sistema Integrado de Gestión Hospitalaria (SIGH) y Recetario del Hospital Clínica Bíblica, además de los expedientes físicos de los pacientes seleccionados.

Se trabajó con una muestra de 141 pacientes de los 540 que cumplían los criterios de inclusión, debido a limitantes administrativas y logísticas durante el desarrollo de esta investigación. A estos se les realizó una revisión tanto del expediente físico como digital.

A todos los pacientes se les aplicó el puntaje RISQ-PATH (tabla 1), para evaluar el nivel de riesgo de prolongación del intervalo QT que presentaron durante el internamiento.

Tabla 1RISQ-PATH score.¹⁸

Factor de riesgo	Puntaje
Edad \geq 65 años	3
Sexo femenino	3
Fumado	3
IMC \geq 30 kg/m ²	1
Cardiomiopatía (isquémica)	3
Hipertensión arterial	3
Arritmias	3
QTc de admisión prolongado (H: \geq 450 ms, M: \geq 470 ms)	6
Trastornos tiroideos	3
Falla hepática	1
Desórdenes neurológicos	0.5
Diabetes	0.5
Potasio sérico \leq 3.5 mmol/L	6
Calcio sérico $<$ 2.15 mmol/L	3
PCR $>$ 5	1
eGRF \leq 30 mL/min	0.5
Fármacos con riesgo conocido de prolongación del intervalo QT	3 (cada fármaco)
Fármacos con posible riesgo de prolongación del intervalo QT	0.5 (cada fármaco)
Fármacos con riesgo condicional de prolongación del intervalo QT	0.25 (cada fármaco)

IMC = índice de masa corporal, eGRF = tasa de filtración glomerular estimada, PCR = proteína C reactiva.

Este puntaje asigna un valor a cada uno de los factores de riesgo según su nivel de evidencia de prolongación del intervalo QT. El valor corte del puntaje es de 10 puntos, donde todos aquellos pacientes con puntaje superior son catalogados como pacientes con riesgo alto de sufrir una prolongación del intervalo QT durante su internamiento.¹⁸

Diseño del estudio y recolección de datos

En el período de enero a diciembre del 2018, se evaluó de manera retrospectiva a 141 pacientes que recibieron terapia farmacológica con medicamentos que tienen evidencia de producir un incremento del riesgo de prolongación del intervalo QT. Se recolectó la siguiente información por paciente: (1) características generales [edad, sexo, diagnóstico de ingreso, tiempo de hospitalización]; (2) información sobre los medicamentos QT administrados [principio activo, vía, dosis]; (3) interacciones medicamentosas existentes; (4) factores clínicos asociados a la prolongación del intervalo QT [puntaje RISQ-PATH, tabla 1]¹⁸, (4)

datos electrocardiográficos [realización de ECG, valor del QTc del equipo, valor del QTc manual, entre otros] y (5) manejo de la presencia de arritmias y desordenes electrocardiográficos si aplicaba.

Todos los valores de intervalo QTc fueron medidos por duplicado en electrocardiogramas estándar en reposo de 12 derivaciones (velocidad de papel de 25 mm/s y amplitud de 10 mm/mV). Los datos electrocardiográficos (QRS, QT, RR) fueron determinados tanto automática como manualmente (con el método de la tangente) en la derivación II o 5, según sea la necesidad, para realizar una comparación que permitiera determinar si la diferencia entre los valores obtenidos con ambos métodos (manual o automatico) era estadísticamente significativa (t student no pareada). Los intervalos QT manuales fueron corregidos con las fórmulas de Fridericia (si QRS < 120 ms) y de Rautaharju (si QRS > 120 ms) y el QT automático fue corregido con la fórmula de Bazett.^{14,19} Paralelamente, se analizó la variabilidad de los diferentes métodos manuales y automáticos entre ellos mismos. La comparación entre los valores de QTc según la fórmula utilizada se realizó por medio de un ANOVA de un factor, seguido de la realización de una comparación post-hoc con la corrección de Tukey.

En el caso de los pacientes con fibrilación atrial se aplicaron las mismas fórmulas de corrección, con la variante del intervalo RR, que fue corregido con la siguiente fórmula:

$$RR_{mod} = \frac{5RR_1 + 2RR_2 + RR_3 + RR_4 + RR_5}{10}$$

Para la determinación del RR modificado, fue necesario realizar la medición de cinco intervalos RR en la misma derivación. Una vez obtenido el RRmod, este se sustituyó por el RR en las fórmulas de corrección, y se utilizó para obtener la frecuencia cardiaca en la fórmula de Bazett.^{34,35}

Análisis de datos

Los medicamentos con riesgo de prolongación del intervalo QTc y de inducción de taquicardia ventricular compleja fueron identificados con base en las listas de medicamentos QT de CredibleMeds (versión enero 2019)(ver Anexo 3). Estos fármacos se clasifican como aquellos que prolongan el intervalo QT y que están claramente asociados a TdP (lista 1), fármacos que pueden causar prolongación del intervalo QT, pero falta evidencia de asociación con TdP (lista 2) y fármacos asociados con TdP, pero solo bajo ciertas condiciones de uso (lista 3); este último asociado a la presencia de dosis excesivas de los fármacos, hipokalemia, uso concomitante con fármacos que inhiben su metabolismo y desorden electrolítico que induce TdP.⁶ Los medicamentos incluidos en este anexo son únicamente aquellos que se encuentran disponibles en Costa Rica.

La terapia farmacológica fue analizada con el fin de detectar interacciones fármaco-fármaco que incrementaran el riesgo de prolongación del intervalo QTc, con ayuda de las bases de datos de referencia Micromedex y UpToDate.

Se realizó una correlación de Spearman para encontrar la relación entre los factores de riesgo basales del paciente (los incluidos en el puntaje RISQ-PATH sin tomar en cuenta medicamentos) y la posible prolongación del intervalo QTc en el electrocardiograma de ingreso, con el fin de valorar que pacientes desde el ingreso contaban con un riesgo inherente de prolongar el intervalo sin haberles prescrito ningún tratamiento. Además, se realizó una T de Student pareada para determinar si existía o no una diferencia significativa entre el intervalo QT medido al ingreso hospitalario del paciente y el medido en el electrocardiograma de seguimiento, también se cuantificó el cambio (delta en ms) que el QTc pudo haber sufrido (método de seguimiento estándar). El análisis de los datos se realizó utilizando Microsoft Excel en su última versión y SPSS versión 25 para Windows.

Finalmente, con los datos obtenidos se elaboró un protocolo institucional para la detección de los pacientes con riesgo de prolongación del intervalo QT, con el fin de prevenir la aparición de complicaciones asociadas a este tipo de alteraciones electrocardiográficas.

En la realización de esta investigación se garantizó el cumplimiento de los principios bioéticos fundamentales: la autonomía, la justicia, la beneficencia y la no maleficencia. Además, dicho trabajo cuenta con el aval del Hospital Clínica Bíblica y con la aprobación del Comité Ético Científico (CEC) de la Universidad de Costa Rica.

Resultados

Características demográficas y clínicas de la población

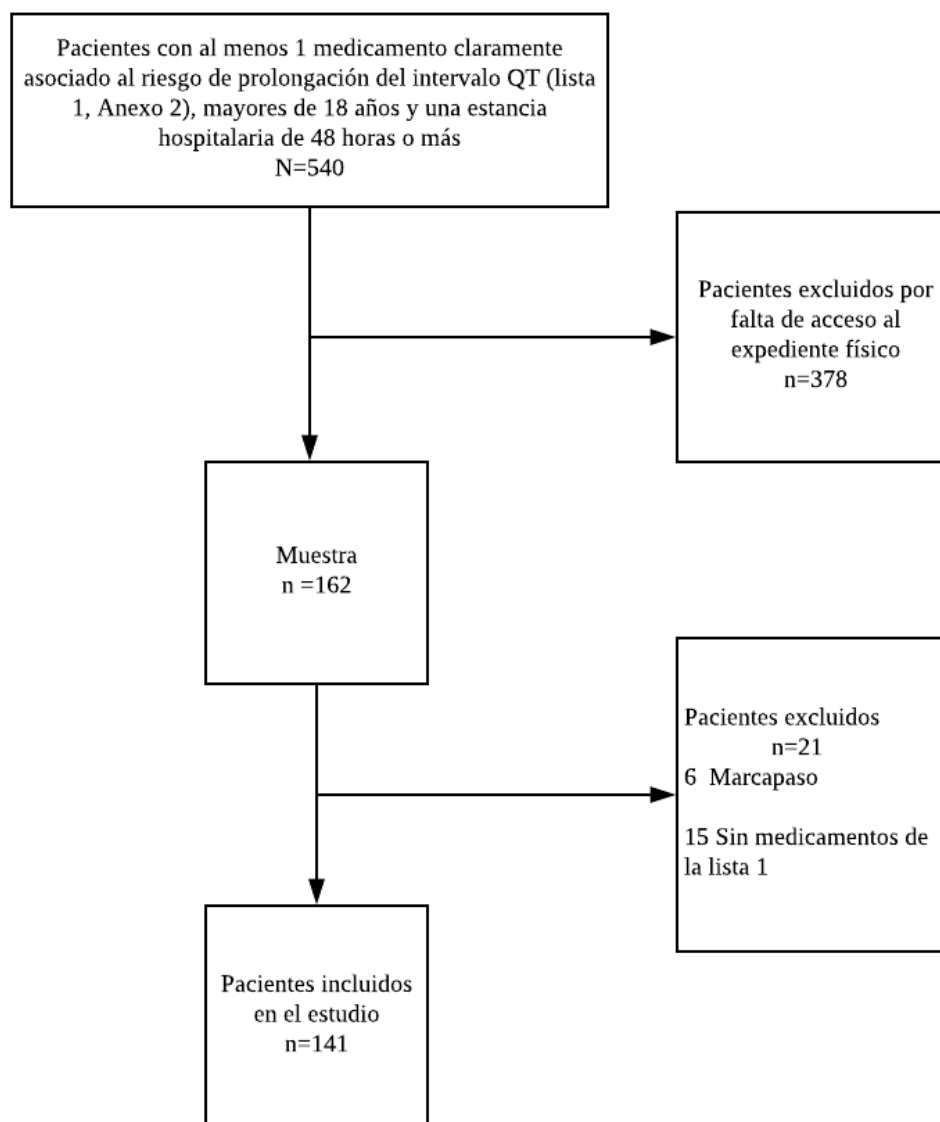


Figura 1. Criterios de selección de la población en estudio.

En el período de enero a diciembre de 2018 se analizaron 162 pacientes internados en el Hospital Clínica Bíblica, que recibieron tratamiento con terapia farmacológica que prolonga el intervalo QT y está claramente asociada a TdP. De la muestra inicial se

excluyeron 21 pacientes, ya que a pesar de que sus datos fueron incluidos en la muestra inicial algunos de ellos no cumplían con los criterios de inclusión o presentaban características particulares por las cuales no podían ser incluidos en el estudio (marcapaso).

Tabla 2

Características de los pacientes incluidos en el estudio y factores clínicos asociados a la prolongación del intervalo QT.

Característica	n (%)
Edad – años	66 ± 19
Sexo masculino	59 (43)
RISQ-PATH Score	
Riesgo alto (≥ 10 pts)	113 (80)
Riesgo bajo (< 10 pts)	28 (20)
Factores de Riesgo	
Edad ≥ 65 años	79 (56)
Sexo Femenino	76 (54)
Fumado	15 (11)
IMC ≥ 30	30 (21)
Cardiomiopatía (isquémica)	12 (9)
Hipertensión	68 (48)
Arritmia	23 (16)
QTc prolongado [QTc ≥ 450 (σ) / 470(ρ) ms]	22 (16)
Trastornos tiroideos	22 (16)
Falla hepática	1 (1)
Desórdenes neurológicos	1 (1)
Diabetes	29 (21)
Potasio $\leq 3,5$ mmol/L	14 (10)
Calcio $< 2,15$ mmol/L	0 (0)
PCR > 5 mg/L	95 (65)
Tasa de filtración glomerular ≤ 30 mL/min	14 (10)

Se determinó que un 80% de los pacientes incluidos en el estudio, presenta un riesgo alto de prolongación del intervalo QT según el puntaje utilizado. Además, los factores de riesgo más frecuentes son un valor de Proteína C Reactiva mayor a 5 mg/L, sexo femenino o 65 años de edad o más; estos últimos dos factores, aportan 3 puntos cada uno a la evaluación, ya que el nivel de evidencia sobre su relevancia clínica es alto.

Tabla 3

Prescripción de medicamentos asociados a la prolongación del intervalo QTc.

Fármacos que prolongan el intervalo QT y están claramente asociados a TdP	
Número de pacientes con (%)	
Levosulpiride	82 (58)
Ondansetrón	79 (56)
Amiodarona	27 (19)
Ciprofloxacina	23 (16)
Fluconazol	20 (14)
Moxifloxacina	18 (13)
Propofol	17 (12)
Domperidona	12 (9)
Levofloxacina	10 (7)
Otros	29 (21)
Fármacos que pueden prolongar el intervalo QT, pero falta evidencia sobre su asociación con TdP	
Número de paciente con (%)	
Granisetron	23 (16)
Tramadol	9 (6)
Risperidona	6 (4)
Dexmedetomidina	3 (2)
Mirtazapina	3 (2)
Otros	4 (3)
Fármacos asociados con TdP, pero solo bajo ciertas condiciones de uso	
Número de paciente con (%)	
Metronidazol	16 (11)
Quetiapina	12 (9)
Metoclopramida	6 (4)
Esomeprazol	3 (2)
Propafenona	3 (2)
Otros	11 (8)

*Promedio se calculó con base en el número de pacientes. n = 141

En la tabla 3 se puede observar que en la mayoría de los casos se inició una terapia con levosulpiride (58%, lista 1 anexo 3), ondansetrón (56% lista 1 anexo 3) o amiodarona (19%, lista 1 anexo 2). De la lista 1 del anexo 3, las clases farmacológicas más involucradas fueron los fármacos antieméticos (A04, n=79) y los agentes cardiacos (C01, n=27).

Además, durante el análisis de los datos se determinó que 8 pacientes (6%) estaban siendo tratados con al menos 1 medicamento que posee evidencia de prolongar el intervalo QT previo al internamiento hospitalario. En 7 de estos casos, los medicamentos indicados como tratamiento crónico pertenecían a la lista 1 de nivel de riesgo según CredibleMeds. Los otros fármacos que prolongan el intervalo QT que se encontraron con más frecuencia en este grupo de pacientes fueron quetiapina y metronidazol, los cuales pertenecen a la lista 3 de la misma fuente (anexo 3).

La cantidad promedio de fármacos de riesgo prescritos por paciente fue de 3. Se determinó que un 8% de los pacientes tuvo como parte de su farmacoterapia 6 o más medicamentos que han sido asociados, en cualquier nivel de riesgo, a una prolongación del intervalo QT y a la aparición de arritmias ventriculares complejas. Además, como se puede observar en la tabla 4, la mayoría de los pacientes incluidos en el estudio fueron tratados con más de 1 medicamento claramente asociado a TdP.

Tabla 4

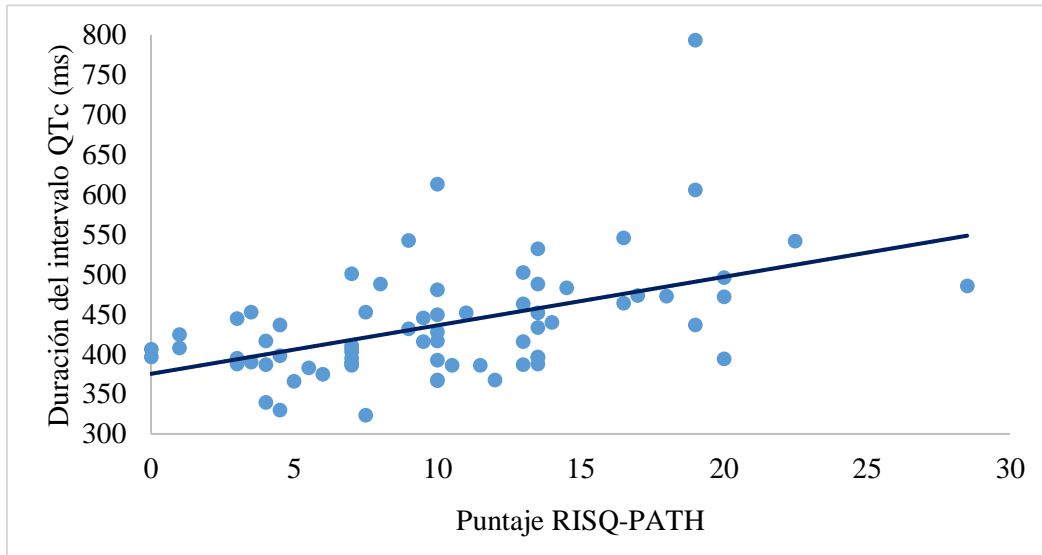
Datos sobre la frecuencia de prescripción de medicamentos asociados a la prolongación del intervalo QTc.

Fármacos con riesgo de prolongación del intervalo QT	
Número de pacientes con (%)	
1 fármacos QT	22 (16)
2 fármacos QT	44 (31)
3 fármacos QT	31 (22)
4 fármacos QT	22 (16)
5 fármacos QT	11 (8)
≥ 6 fármacos QT	11 (8)
Fármacos que prolongan el intervalo QTc y están claramente asociados a TdP	
Número de paciente con (%)	
1 fármaco QT	33 (23)
2 fármacos QT	60 (43)
3 fármacos QT	31 (22)
4 fármacos QT	15 (11)
5 fármacos QT	1 (1)
6 fármacos QT	1 (1)
Fármacos que pueden prolongar el intervalo QT, pero falta evidencia sobre su asociación con TdP	
Número de paciente con (%)	
0 fármacos QT	103 (73)
1 fármaco QT	28 (20)
2 fármacos QT	10 (7)
Fármacos asociados con TdP, pero solo bajo ciertas condiciones de uso	
Número de paciente con (%)	
0 fármacos QT	102 (72)
1 fármaco QT	30 (21)
2 fármacos QT	7 (5)
3 fármacos QT	1 (1)
4 fármacos QT	1 (1)

*Promedio se calculó con base en el número de pacientes. n = 141

Figura 2

Correlación entre los valores del intervalo QTc y la puntuación obtenida en el RISQ-PATH.



En la figura 2 se observa la correlación que existe entre los valores obtenidos para el intervalo QTc (método manual), y el puntaje obtenido por cada paciente en el puntaje RISQ-PATH, sin tomar en cuenta los fármacos de riesgo agregados durante el internamiento hospitalario. Se puede observar que existe una tendencia a la prolongación en el intervalo QT al aumentar los puntajes obtenidos en el RISQ-PATH. Además, el resultado de la correlación de Spearman, mostró como resultado un valor de rho de 0,4739 lo que significa que las variables tienen una correlación débil, pero no se consideran independientes entre sí.

Al comparar la medición manual del intervalo QTc con los valores del electrocardiograma, se encontró que existe una diferencia significativa entre los métodos ($p = 0,0004$). En la figura 3 se compara la duración del intervalo QTc obtenido mediante los diferentes métodos, esto únicamente para aquellos valores que difieren en al menos 100 ms, donde el promedio fue 170 ± 107 (rango 102-451). Se observa que, en todos los casos, el valor obtenido manualmente fue superior al obtenido automáticamente. Cada línea de color en el gráfico, representa la medición por ambos métodos de un mismo paciente.

Figura 3

Comparación de la medición manual del intervalo QT y la medición realizada por el equipo.

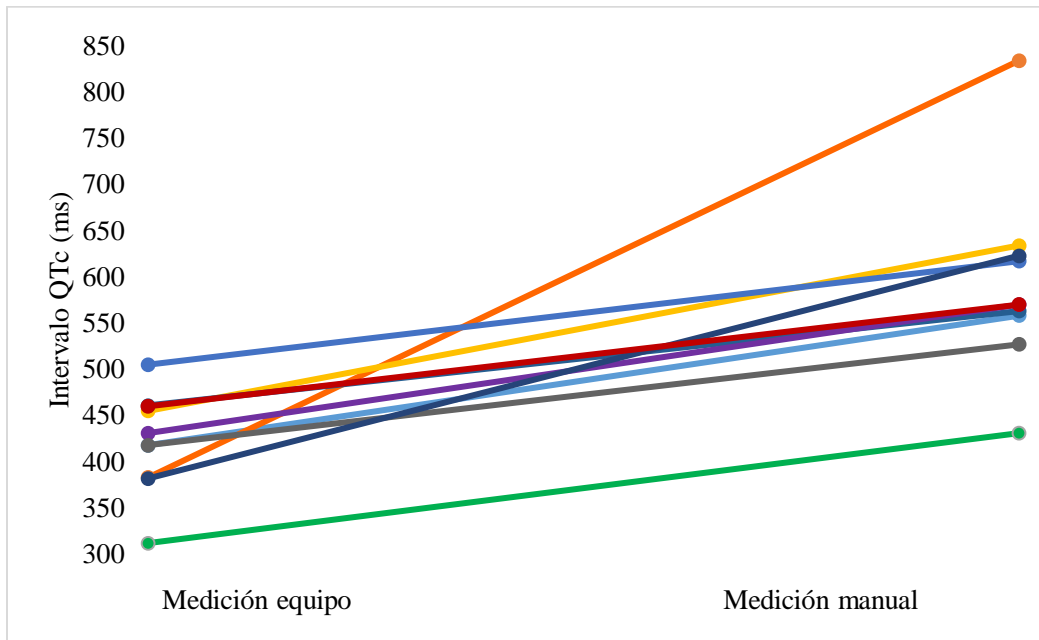
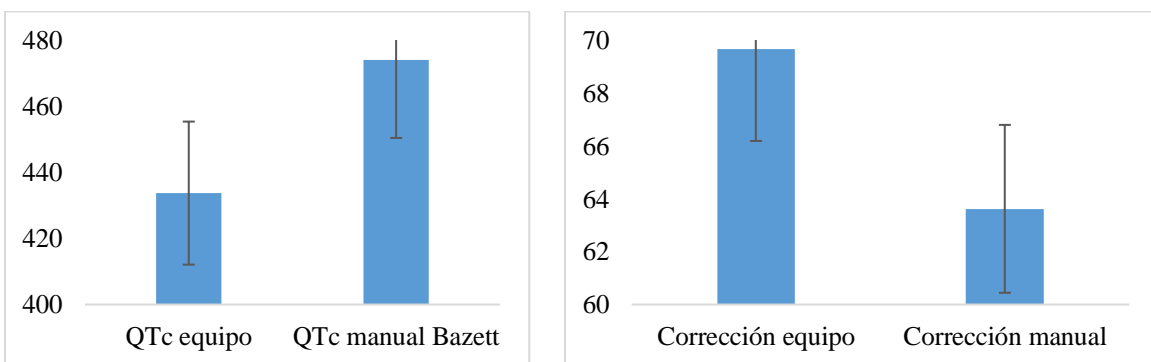


Figura 4

Comparación de la corrección del intervalo QT según los distintos métodos.



a. Promedio de QTc

b. Promedio de corrección

La mayoría de los intervalos QTc obtenidos del equipo fueron más cortos que los obtenidos manualmente, a pesar de haber utilizado la misma fórmula de corrección en ambos métodos. Cuando se realizó la medición automática, el intervalo QTc promedio fue de $434 \pm$

37 ms, mientras que para la medición manual se obtuvo un promedio de QTc de 475 ± 76 . El promedio de los valores corregidos obtenidos por las mediciones automáticas y manuales fue de 70 ± 46 ms y 64 ± 39 ms, respectivamente. La variación de estos datos no resultó ser estadísticamente significativa ($p = 0,4001$).

Prevalencia de la prolongación del intervalo QT

Tabla 5

Datos electrocardiográficos de ingreso.

Pacientes con electrocardiograma de ingreso, n (%)	70 (50)
Promedio intervalo QTc	437 ± 73
QTc ingreso no prolongado	48 (69)
Pacientes con ECG de seguimiento *	17 (35)
QTc ingreso prolongado	22 (31)
Pacientes con ECG de seguimiento *	8 (36)

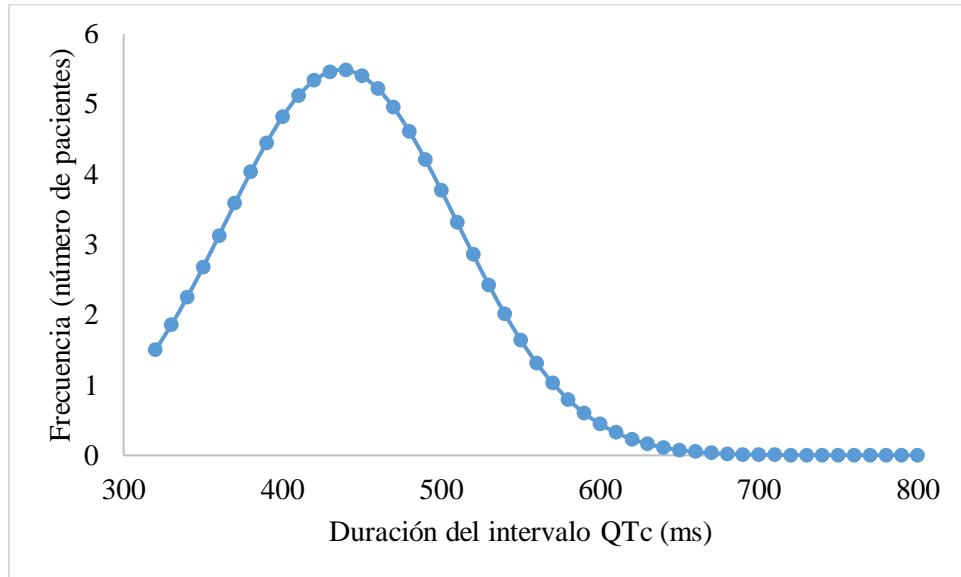
*Porcentaje calculado con base en el número de pacientes con QTc prolongado o no prolongado.

La tabla 5 muestra los resultados de la medición de los electrocardiogramas de ingreso de la población. El promedio para los valores de intervalo QTc fue de 437 ± 73 ms, donde el valor más bajo obtenido fue 366 ms y el más alto fue de 794 ms. Se encontró que del total de pacientes con riesgo alto (113), solamente a 64 se les realizó un electrocardiograma al momento del ingreso hospitalario y que 22 de ellos presentaron una prolongación del intervalo QT [QTc ≥ 450 (♂) / 470 (♀) ms].

De los 113 pacientes con riesgo alto, un 55% presentó un riesgo alto aún sin haber instaurado terapia farmacológica asociada a la prolongación del intervalo QT. De estos pacientes, solo a 38 se les realizó un electrocardiograma de ingreso, y 19 presentaron una prolongación del intervalo QT. Es importante mencionar que durante el estudio no se presentaron eventos de TdP o taquicardia ventricular compleja, y ningún paciente falleció durante su internamiento en el hospital.

Figura 5

Resultados de la medición manual del intervalo QTc en la población en estudio.



En la figura 5 se muestra la distribución normal de los valores obtenidos para el intervalo QTc mediante la medición manual, en la cual se puede observar que la mayoría de pacientes tienen mediciones de intervalo QTc entre los 350 y 500 milisegundos.

Tabla 6

Resultados de la comparación de los valores de QTc entre las fórmulas de corrección.

Comparación	Diferencia promedio (ms)	Valor P
Bazett vs Fridericia	24 ± 18	≤ 0,0001
Fridericia vs Rautaharju	47 ± 32	≤ 0,0001
Bazett vs Rautaharju	71 ± 50	≤ 0,0001

Los resultados de la comparación de los valores de QTc entre las distintas fórmulas de corrección empleadas se muestran en la tabla 6. Se encontró que los intervalos QTc corregidos con la fórmula de Bazett fueron más largos que los corregidos con la fórmula de Rautaharju ($p \leq 0,0001$), pero que no existe una diferencia significativa entre la corrección con la fórmula de Bazett y la corrección con la fórmula de Fridericia. Por otra parte, se

encontró que también hay una diferencia significativa entre las correcciones realizadas con la fórmula de Fridericia y la de Rautaharju ($p \leq 0,0001$). Del total de correcciones, los valores de intervalo QTc más largos se obtuvieron con la fórmula de Bazett, y los más cortos con la fórmula de Rautaharju.

Tabla 7

Datos electrocardiográficos al ingreso y en el seguimiento

	Electrocardiogramas				Δ QTc QTc (\pm DE)	Δ QTc ≥ 30 ms
	Ingreso		Seguimiento			
	ms \pm DE	Prolongados	ms \pm DE	Prolongados		
Total de pacientes	457 \pm 98	7	453 \pm 88	12	-1 (\pm 111)	10
Riesgo alto	461 \pm 102	7	457 \pm 89	12	0,37 (\pm 114)	10
Riesgo bajo	407 \pm 111	0	385 \pm 16	0	-22 (\pm 42)	0

En la tabla 7 se encuentran los resultados de los electrocardiogramas de ingreso y de seguimiento de los pacientes en estudio. No se encontró una diferencia significativa entre los valores promedio del intervalo QTc de los electrocardiogramas de ingreso (457 \pm 98 ms) y los de los electrocardiogramas de seguimiento (453 \pm 88 ms) ($p = 0,790$). Sin embargo, tanto en los electrocardiogramas de ingreso como de seguimiento se encontraron pacientes con prolongación del intervalo QTc (7 pacientes desde su internamiento y 12 en el seguimiento) y 10 pacientes desarrollaron un delta QTc de 30 ms entre el electrocardiograma de ingreso y el de seguimiento.

Se determinó que 5 de los pacientes a los que se les realizó seguimiento que no presentaron prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma de ingreso, sufrieron una prolongación del mismo durante su estancia hospitalaria. En estos 5 pacientes, los fármacos con riesgo de prolongación del intervalo QT más utilizados fueron amiodarona, quinolonas

(moxifloxacino y ciprofloxacino) y fluconazol, los cuales pertenecen a la lista de fármacos que prolongan el intervalo QTc y están claramente asociados a TdP.

Tabla 8

Presencia y manejo de las arritmias desarrolladas durante el internamiento

Característica	n (%)
Total de arritmias o desórdenes electrocardiográficos	30
Fibrilación atrial	23 (77)
Alta respuesta	9 (40)
Moderada respuesta	10 (43)
Baja respuesta	4 (17)
Otros desórdenes	7 (23)
Terapia farmacológica	
Amiodarona	20 (67)
Sulfato de magnesio	8 (27)
Gluconato de calcio	4 (13)
Digoxina	7 (23)
Nitroglicerina	1 (3)
Anticoagulación	1 (3)
Terapia de resincronización eléctrica	4 (13)
Colocación de marcapasos	2 (7)
Terapia indeterminada	9 (39)

En la tabla 8 se encuentra la incidencia de arritmias y trastornos electrocardiográficos en la población estudiada. De los 141 pacientes analizados, 23 de ellos tenían una arritmia como antecedente personal patológico y 14 de estos sufrieron una complicación de su arritmia durante el internamiento. Los 7 pacientes restantes no presentaban antecedentes de arritmias, pero desarrollaron una durante el internamiento. Los desórdenes electrocardiográficos que se encontraron además de la fibrilación atrial fueron: bloqueo de rama izquierda, extrasístole, trigeminismo y un posible efecto digitálico por digoxina.

Finalmente, se determinó que, de los 30 pacientes con desórdenes electrocardiográficos, a 5 de ellos no se les realizó un electrocardiograma de ingreso, y a 8 de los que sí tenían electrocardiograma de ingreso no se les realizó uno de seguimiento.

Discusión

La prolongación del intervalo QTc es un factor que se asocia en gran medida a la aparición de arritmias ventriculares (*Torsade de Pointes*) que pueden llegar a ser generadoras de muerte súbita. De igual manera, esta alteración electrocardiográfica se ha asociado con la postergación del egreso hospitalario y el aumento en el riesgo a presentar eventos cerebrovasculares, así como a un incremento de la mortalidad debida a causas cardiovasculares en general.^{22,26,36,37}

Estudios demuestran que la probabilidad de que se desencadene una TdP asociada a la administración de fármacos que aumentan el riesgo de prolongación del intervalo QTc, es significativamente mayor en aquellos pacientes que se encuentren hospitalizados; esto se debe a que esta población en particular tiende a presentar una edad avanzada, como es el caso de la muestra analizada, en la cual la edad promedio es de 66 años. Además, es frecuente encontrar otras comorbilidades pro arritmogénicas en este tipo de pacientes, como lo son los desórdenes electrolíticos y la disfunción hepática y renal.³¹

En general, la incidencia de prolongación del intervalo QTc en los pacientes hospitalizados es bastante elevada. En un análisis realizado con 422 pacientes adultos mayores admitidos en un centro hospitalario, se detectó esta alteración electrocardiográfica en un 32% de los casos³⁶; mientras que, en otra investigación llevada a cabo en el departamento de emergencias de un hospital de cuidado terciario, se realizó un electrocardiograma de ingreso a 279 pacientes, de los cuales 95 (34,1%) presentaron un intervalo QTc prolongado, y en un 15% de los casos la duración de este parámetro fue superior a 500 ms.³⁸ En la muestra analizada se determinó que un 31% de los electrocardiogramas de ingreso realizados se presentó algún nivel de prolongación del intervalo QTc, lo cual coincide con la literatura.

Debido a la frecuencia de aparición de este tipo de alteraciones electrocardiográficas, y la seriedad de las complicaciones asociadas a ella, algunos hospitales han instaurado dentro de sus protocolos un sistema de alerta de prolongación del intervalo QTc, el cual analiza cada uno de los electrocardiogramas realizados y emite una alerta cuando se obtienen valores

anormales de este parámetro³⁹; sin embargo, la adquisición de un software de este tipo implica una inversión importante para cualquier institución y además puede incrementar la fatiga por alerta en los profesionales en salud.¹⁸ Una alternativa válida para la prevención de estos eventos, según una declaración de la Asociación Americana del Corazón (AHA, por sus siglas en inglés), consiste en una valoración exhaustiva de los factores de riesgo asociados a prolongación en el intervalo QT presentes en los pacientes con el fin de detectar de manera rápida aquellos casos en los que sea necesario realizar una monitorización electrocardiográfica más estricta y, además, minimizar el aumento del riesgo al elegir la farmacoterapia del paciente.³²

En el presente estudio se utilizó el puntaje RISQ-PATH, con el fin de estratificar a los pacientes según su nivel de riesgo. Este *score* fue desarrollado con base en una revisión sistemática de la evidencia clínica con respecto a los factores de riesgo asociados con mayor frecuencia a la prolongación del intervalo QT. Posteriormente, fue modificado para asignar una cantidad de puntos proporcional al nivel de relevancia clínica asociado a cada factor. Esta evaluación proporciona una sensibilidad de 96% y un valor de predicción negativa de 98%, con lo que se demuestra su utilidad para identificar aquellos casos en los que no es necesaria la realización de electrocardiogramas de seguimiento.¹⁸

Para la muestra analizada, se obtuvo una evaluación promedio de 16 puntos al aplicar este *score*, en un 80% de los pacientes se determinó un riesgo alto de presentar una prolongación del intervalo QTc según sus características particulares y la terapia farmacológica instaurada durante el internamiento hospitalario. Además, 63 de estos pacientes, es decir un 56%, presentaron un riesgo alto al momento de su ingreso hospitalario, previo a la instauración de la terapia farmacológica de riesgo. Es claro que al prescribir medicamentos que han sido asociados a la prolongación del intervalo QT a un paciente que ya presenta un riesgo inherente, la probabilidad de que se presente una alteración electrocardiográfica aumenta, esto resalta la importancia de identificar a los pacientes en riesgo, de manera temprana.³²

El uso simultáneo de más de un fármaco que prolonga el intervalo QT se considera un factor de riesgo para la prolongación de este parámetro y la aparición subsecuente de TdP.²² En una investigación reciente se observó que la prolongación del intervalo QT se atribuyó en el 48% de los casos a la medicación e involucró a dos o más medicamentos de riesgo en el 25% de los casos.^{40,41} A pesar de esto, en el presente estudio se determinó que un 84% de los pacientes fue tratado con al menos dos fármacos con riesgo de prolongación del QT, y hasta en un 8% de los casos se utilizaron 6 o más fármacos de esta categoría. Cabe resaltar que, los fármacos más utilizados fueron levosulpiride y ondansetrón en un 58% y 56% de los pacientes respectivamente, sin embargo, se sabe que existen otras alternativas que representan un menor riesgo que pudieron ser utilizadas en su lugar.

Como se mencionó anteriormente, la edad avanzada fue uno de los factores de riesgo clínicos más frecuentes para la prolongación del intervalo QT. De los 79 pacientes mayores de 65 años, a 48 se les realizó un electrocardiograma de ingreso, y 16 de ellos presentaron un intervalo QTc prolongado antes de la instauración de la terapia medicamentosa; sin embargo, en promedio, se prescribió 2 fármacos por paciente que prolongan el intervalo QTc y están claramente asociados a TdP y 3 fármacos de cualquier categoría de riesgo. Este comportamiento se ha asociado principalmente a la población geriátrica debido, en gran parte, a la polimedicación que se observa comúnmente en pacientes hospitalizados de edad avanzada.⁴¹

Otro factor que se debe considerar al prescribir fármacos que prolongan el intervalo QT, es la relación que existe entre la concentración plasmática de los mismos y la forma en que esto incide sobre el riesgo; ya que, se ha demostrado que este riesgo aumenta de manera proporcional a la concentración.⁴² Por esto, aquellos fármacos que no tienen un adecuado ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal, pueden aumentar el riesgo para la prolongación de este parámetro si se alcanzan concentraciones supratrapéuticas.⁴³ En la muestra analizada, 14 pacientes presentaron tasas de filtración glomerular menores a 30 ml/min/1,73m², a pesar de que la insuficiencia renal constituye un factor de riesgo para la prolongación del intervalo QT por sí misma⁴⁴, a 3 de ellos, además, se les prescribió dosis mayores a las recomendadas o requeridas según su tasa de filtración.

Tanto las interacciones farmacocinéticas, en las que se aumentan las concentraciones plasmáticas de un medicamento que prolonga el intervalo QTc, como aquellas interacciones que se presentan al utilizar dos medicamentos con riesgo para la prolongación del intervalo QT (farmacodinámicas), pueden ser un factor de riesgo.^{43,45} En el estudio actual, se detectó que, en un total de 27 pacientes, hubo más de 4 interacciones tipo D y X, en su mayoría de tipo farmacodinámico, que pueden aumentar el riesgo de prolongar el intervalo QT. Los medicamentos mayormente involucrados fueron ondansetrón, levosulpiride y amiodarona. Otras investigaciones, reportan que un 42% de los pacientes analizados experimentaron interacciones de este tipo, siendo los fármacos más comúnmente implicados ondansetrón, amiodarona, metronidazol y haloperidol. Esto es importante, ya que se determinó que solamente aquellas interacciones farmacodinámicas prolongaron el intervalo QTc.²³

La hipokalemia es un factor de riesgo que se presentó en un 10% de los pacientes. A pesar de que su incidencia es baja comparada con otros factores de riesgo como la hipertensión, diabetes o sexo femenino, la presencia del mismo al momento del ingreso hospitalario triplica de forma independiente el riesgo de prolongación del intervalo QTc.⁴⁶ Cabe destacar que, pese al riesgo que representa la hipokalemia, solamente a la mitad de estos pacientes se les realizó un electrocardiograma de ingreso, dos de los cuales presentaron un intervalo QTc prolongado, con valores de 486 y 606 ms.

La medición del intervalo QT de los pacientes se realizó tanto de manera manual como automática, tomando en cuenta que, aunque los electrocardiógrafos proporcionan mediciones automatizadas del intervalo QT, estas no siempre son precisas y requieren de la confirmación manual para validar los resultados; especialmente cuando se presentan pacientes con anomalías electrocardiográficas, tales como, la repolarización temprana y arritmias, dentro de las cuales se encuentra la fibrilación atrial.^{45,48} Otra limitación que tiene la determinación automática del intervalo QT es la corrección del mismo, ya que, aunque el método de corrección del intervalo más utilizado es la fórmula de Bazett, investigaciones previas, confirman que la corrección con este método debe ser cuestionada, y en su lugar, se fomenta el uso de la fórmula de Fridericia como estándar de corrección.¹⁴

En este estudio, se encontró que existe una diferencia significativa entre la determinación del intervalo QT por ambos métodos (automático y manual). En 10 pacientes se obtuvo una diferencia entre los resultados de al menos 100 ms, para un promedio de 170 ms. De estos 10 valores comparados, solamente uno de ellos fue obtenido de un paciente con fibrilación auricular, lo que quiere decir que la variabilidad en los resultados no fue generada por alteraciones electrocardiográficas, sino por cuestiones del método. Schläpfer y Wellens aseguran que la variabilidad en las mediciones automáticas no se debe únicamente a la desestimación del electrocardiógrafo, sino también a una mala interpretación de los electrocardiogramas, ya que a pesar de que las mediciones se hagan por duplicado, no siempre es posible evitar los errores.⁴⁸

Por otra parte, la comparación realizada entre las correcciones del intervalo QT resultó en una diferencia no estadísticamente significativa, puesto que los promedios varían únicamente en 6 ms. Estos resultados permiten considerar que, la diferencia real que se da entre los métodos está estrictamente relacionada a la medición del intervalo QT, más no a la corrección del mismo. Cabe resaltar que para realizar esta comparación se utilizó la corrección manual del intervalo QT por el método de Bazett.

La inferioridad que tiene la fórmula de Bazett para corregir el intervalo QT ya ha sido ampliamente documentada en distintos estudios. Dentro de las diferentes poblaciones, es esperable que ciertas fórmulas se adapten mejor que otras en función de la frecuencia cardíaca y otras características como el sexo, la etnia y la edad. A pesar de que la fórmula de Bazett es conocida por presentar sobrecorrección, se encontró que la misma resultó no tener diferencias estadísticamente significativas con la fórmula de Fridericia, lo que quiere decir que en los pacientes con un segmento QRS menor a 120, pudo utilizarse cualquiera de las dos fórmulas para determinar la prolongación del intervalo QTc.^{14,15}

Por otro lado, en los pacientes que presentaron un $QRS \geq 120$ ms se determinó que es necesario emplear la fórmula de Rautaharju para la corrección del intervalo QT, ya que se observó que hay una diferencia estadísticamente significativa entre esta fórmula y las

fórmulas de Bazett y Fridericia. Lo anterior, puede atribuirse a que la fórmula de Rautaharju es la única que contempla la fluctuación de la frecuencia cardíaca a la hora de hacer la corrección.^{14,15}

De los 70 pacientes a los que se les realizó un electrocardiograma de ingreso, en 25 de ellos se encontró al menos un electrocardiograma de seguimiento que permitió hacer la comparación entre la distancia del intervalo QT antes de la instauración de la terapia farmacológica y después de la misma. En esta población, se encontró que 10 pacientes presentaron una delta QTc (diferencia entre el QTc de seguimiento y el de ingreso) de ≥ 30 ms, de los cuales, 4 tenían una diferencia de más de 60 ms, esto se considera como una prolongación severa del intervalo, lo que denota un riesgo mucho más elevado de presentar eventos cardiacos que pueden generar la muerte.¹⁸

Respecto a la incidencia de arritmias, se encontró que, del total de pacientes analizados, un 21% (30) presentó alguna arritmia o desorden electrocardiográfico durante su internamiento. De estos 30 pacientes, a 5 de ellos no se les realizó un electrocardiograma al momento del ingreso, y en 8 de los pacientes que sí tenían ECG de ingreso, no se realizó seguimiento electrocardiográfico. Se evidenció que, en la totalidad de los casos estudiados, los pacientes fueron monitorizados por medio de telemetría, ya que esto es una práctica común en el hospital en estudio.

En general, la telemetría es un método de monitorización muy utilizado en centros de atención terciaria, pero tiene la limitación de que es necesario estar pendiente del monitor para realizar la detección de arritmias intermitentes, ya que usualmente los síntomas ocurren con poca frecuencia. Además, no hay un análisis a tiempo real de las señales recodificadas y la información no queda fácilmente almacenada para un análisis posterior, sino que solamente puede usarse para la toma de decisiones en el momento.^{49,50} Aunque la telemetría es un método válido para la detección de arritmias, las guías internacionales recomiendan la realización de electrocardiogramas de 12 derivaciones como método de monitorización, esto debido a su capacidad de detección de marcadores de pronóstico para la muerte cardiaca súbita.⁵⁰

Diferentes análisis señalan que, debido a la extensa lista de fármacos que tienen riesgo de prolongación del intervalo QT, la monitorización electrocardiográfica no es factible de realizar en todos los pacientes tratados con estos medicamentos; pero en los casos de pacientes que presentan algún tipo de arritmia durante el internamiento, o múltiples factores de riesgo, es una práctica que debería instaurarse en todas las ocasiones, puesto que se considera la mejor manera de monitorizar el riesgo del paciente.^{18,51}

De las 30 arritmias que se presentaron, se logró determinar el manejo en 21 de los casos. Se consideró como manejo principal la terapia farmacológica, ya que se utilizó en todas las ocasiones, siendo amiodarona el principal agente utilizado como primera línea. El principal tipo de arritmia encontrado en el centro de estudio fue fibrilación atrial, la cual es una de las más observadas a nivel hospitalario; según estudios, un 18% de los pacientes que son admitidos en la Unidad de Cuidados Intensivos presenta este tipo de arritmia.⁵²

La guía de manejo de fibrilación de la AHA de 2014, recomienda la utilización de flecainida, dofetilide o propafenona como agentes de primera línea para la cardioversión farmacológica en pacientes sin daño estructural al músculo cardíaco.⁵²⁻⁵⁴ A pesar de que la amiodarona tiene un nivel más bajo de evidencia, se considera una opción razonable para la realización de la cardioversión, y es el agente considerado como primera línea en el Hospital Clínica Bíblica. La dosis más utilizada de amiodarona para cardioversión es un bolo de 150-300 mg IV en 10 minutos y luego una solución de 900 mg en 24 h.

A pesar de que la digoxina requiere de una hora para que se dé el inicio de su acción terapéutica, y no alcanza su efecto máximo hasta 6 horas después de su administración inicial, la misma fue el tercer fármaco más utilizado en la población en estudio. En la mayoría de los casos, la digoxina fue utilizada en pacientes con fibrilación atrial persistente (incluso después de dos días de cardioversión con amiodarona) y en dos ocasiones se utilizó en dosis espaciadas por 5 minutos con propranolol.

Múltiples autores advierten sobre la asociación de la digoxina con el aumento de la mortalidad, al provocar un acortamiento en la duración del potencial de acción cardíaco.⁵⁴ A pesar de que esto es sabido y que en algunos casos los pacientes presentaban enfermedades cardiovasculares en sus antecedentes patológicos, en dos casos de administración de digoxina no se realizó un electrocardiograma de seguimiento, y a uno de los pacientes no se le realizó un electrocardiograma en ningún momento.

Estos hallazgos demuestran la necesidad de instaurar protocolos institucionales que fomenten la realización de seguimiento por medio de electrocardiogramas a aquellos pacientes que tengan riesgo o padezcan de enfermedades asociadas a los desórdenes electrocardiográficos, ya que la posibilidad de TdP y otras taquicardias ventriculares complejas puede anticiparse mediante la detección de un intervalo QT creciente.^{31,54} Por este motivo, se creó un protocolo hospitalario (Anexos) que permitiera, primeramente, estandarizar la medición del intervalo QTc mediante el uso correcto de las fórmulas disponibles para la corrección de este intervalo. Además, el protocolo comprende los factores de riesgo incluidos en el RISQ-PATH para estratificar de manera correcta a los pacientes, con el objetivo de determinar quiénes necesitan monitorización electrocardiográfica y quiénes no. Otro aspecto que se toma en cuenta en el protocolo, es el uso de aquellos fármacos que han sido asociados a la prolongación del intervalo QT de acuerdo con la lista publicada en CredibleMeds.

Se ha observado que, el riesgo para la prolongación del intervalo QT inducido por fármacos, parece ser frecuentemente pasado por alto en la práctica clínica⁵⁵, y los farmacéuticos son quienes están en una posición ideal para identificar y prevenir este riesgo al realizar revisiones de estos medicamentos.⁴² Los farmacéuticos son capaces de monitorizar la prolongación del intervalo QTc inducida por fármacos, causando una reducción en la incidencia de la prolongación del intervalo QTc.^{56,57} Además, se demostró que, usando un algoritmo de monitorización simple, los farmacéuticos pudieron reducir a la mitad el número de pacientes que experimentaron una prolongación del intervalo QTc.⁵⁶

Conclusiones

En la muestra estudiada se detectó una alta prevalencia de prolongación del intervalo QT, con un 31% de los casos; en un 80% de estos pacientes el RISQ-PATH *score* permitió identificar la presencia de un riesgo alto, previo a la instauración de la terapia farmacológica. Además, se determinó que existen factores de riesgo que no son valorados al elegir la farmacoterapia de los pacientes, el más evidente fue la edad, ya que, en promedio, a la población mayor adulta mayor se le prescribe una mayor cantidad de fármacos de alto riesgo. En lo que respecta a la medición de parámetros electrocardiográficos, se encontró una diferencia significativa entre la medición proporcionada por el equipo y aquella realizada de manera manual. La incidencia en la prolongación del intervalo QT en la muestra analizada fue de un 10%. Por último, se detectó la aparición de arritmias de algún tipo, en un 21% de los pacientes, en un 83% de los casos se realizaron electrocardiogramas de seguimiento, mientras que en todos ellos se realizó un manejo farmacológico de las mismas.

Recomendaciones

Es necesario implementar estrategias que permitan una mejor monitorización del intervalo QTc con el objetivo de prevenir las complicaciones asociadas con la prolongación de este intervalo. Además, es importante siempre que sea posible, controlar aquellos factores de riesgo que sean prevenibles como la elección de una farmacoterapia que aumente el riesgo, la sobredosificación de dichos medicamentos o niveles de electrolitos anormales.

Referencias

1. Roden DM. Drug-Induced Prolongation of the QT Interval. *N Engl J Med* [Internet]. 2004;350(10):1013–22. Disponible en: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMra032426>
2. Li M, Ramos LG. Drug-Induced QT Prolongation And Torsades de Pointes. *P T* [Internet]. 2017;42(7):473–7. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28674475> <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC5481298>
3. Sandau KE, Funk M, Auerbach A, Barsness GW, Blum K, Cvach M, et al. Update to Practice Standards for Electrocardiographic Monitoring in Hospital Settings: A Scientific Statement From the American Heart Association. Vol. 136, *Circulation*. 2017. 273–344 p.
4. Zipes DP, Camm AJ, Borggrefe M, Buxton AE, Chaitman B, Fromer M, et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Com. *Europace*. 2006;8(9):746–837.
5. Digby GC, Pérez Riera AR, Barbosa Barros R, Simpson CS, Redfearn DP, Methot M, et al. Acquired long QT interval: A case series of multifactorial QT prolongation. *Clin Cardiol*. 2011;34(9):577–82.
6. Woosley R, Heise C, Gallo T, Tate J, Woosley D, Romero K. *CredibleMeds* [Internet]. Risk categories for drugs that prolong QT & induce Torsades de Pointes (TdP). 2019 [citado 2019 Feb 6]. Disponible en: <https://www.crediblemeds.org/new-drug-list/>
7. Porta-Sánchez A, Gilbert C, Spears D, Amir E, Chan J, Nanthakumar K, et al. Incidence, diagnosis, and management of QT prolongation induced by cancer therapies: A systematic review. *J Am Heart Assoc*. 2017;6(12):1–18.
8. FDA. Clinical Evaluation of QT/QTc Interval prolongation and Proarrhythmic Potential for Non-Antiarrhythmic Drugs. *ICH Guidel*. 2005;11(Octubre):116–20.
9. Johnson JN, Grifoni C, Bos JM, Saber-Ayad M, Ommen SR, Nistri S, et al. Prevalence

and clinical correlates of QT prolongation in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J* [Internet]. 2011;32(9):1114–20. Disponible en: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3086898&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>

10. Shah AA, Aftab A, Coverdale J. QTc prolongation with antipsychotics: Is routine ECG monitoring recommended? *J Psychiatr Pract*. 2014;20(3):196–206.
11. Schwartz PJ, Woosley RL, Woosley RL. Predicting the Unpredictable: Drug-Induced QT Prolongation and Torsades de Pointes. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67(13):1639–50.
12. Pickham D, Helfenbein E, Shinn JA, Chan G, Funk M, Drew BJ. How many patients need QT interval monitoring in critical care units? Preliminary report of the QT in practice study. *J Electrocardiol* [Internet]. 2010;43(6):572–6. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jelectrocard.2010.05.016>
13. Sarganas G, Garbe E, Klimpel A, Hering RC, Bronder E, Haverkamp W. Epidemiology of symptomatic drug-induced long QT syndrome and Torsade de Pointes in Germany. *Eur Eur Pacing, Arrhythmias, Card Electrophysiol J Work Groups Card Pacing, Arrhythmias, Card Cell Electrophysiol Eur Soc Cardiol* [Internet]. 2014;16(1):101–8. Disponible en: <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=cmedm&AN=23833046&site=ehost-live>
14. Vandenberg B, Vandael E, Robyns T, Vandenberghe J, Garweg C, Foulon V, et al. Which QT correction formulae to use for QT monitoring? *J Am Heart Assoc*. 2016;5(6).
15. Postema P, Wilde A. The Measurement of the QT Interval. *Curr Cardiol Rev* [Internet]. 2014 May 31;10(3):287–94. Disponible en: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/01.CIR.6.3.378>
16. Smithburger PL, Seybert AL, Armahizer MJ, Kane-Gill SL. QT prolongation in the intensive care unit: commonly used medications and the impact of drug–drug interactions. *Expert Opin Drug Saf* [Internet]. 2010 Sep 9;9(5):699–712. Disponible en: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1517/14740331003739188>
17. Pourmand A, Mazer-Amirshahi M, Chistov S, Sabha Y, Vukomanovic D, Almulhim M. Emergency department approach to QTc prolongation. *Am J Emerg Med*

- [Internet]. 2017;35(12):1928–33. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2017.08.044>
18. Vandael E, Vandenberg B, Vandenberghe J, Spriet I, Willems R, Foulon V. Development of a risk score for QTc-prolongation: the RISQ-PATH study. *Int J Clin Pharm*. 2017;39(2):424–32.
 19. Malik M, Hnatkova K, Kowalski D, Keirns JJ, Van Gelderen EM. Importance of subject-specific QT/RR curvatures in the design of individual heart rate corrections of the QT interval. *J Electrocardiol* [Internet]. 2012;45(6):571–81. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jelectrocard.2012.07.017>
 20. Mason JW, Badilini F, Vaglio M, Lux RL, Aysin B, Moon TE, et al. A fundamental relationship between intraventricular conduction and heart rate. *J Electrocardiol* [Internet]. 2016;49(3):362–70. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jelectrocard.2016.03.008>
 21. Ganz L. Narrow QRS complex tachycardias: Clinical manifestations, diagnosis, and evaluation - UpToDate [Internet]. Narrow QRS complex tachycardias: Clinical manifestations, diagnosis, and evaluation. 2019 [cited 2019 Jun 5]. Disponible en: [https://www-uptodate-com.ezproxy.sibdi.ucr.ac.cr/contents/narrow-qrs-complex-tachycardias-clinical-manifestations-diagnosis-and-evaluation?search=Narrow QRS complex tachycardias: Clinical manifestations, diagnosis, and evaluation&source=se](https://www-uptodate-com.ezproxy.sibdi.ucr.ac.cr/contents/narrow-qrs-complex-tachycardias-clinical-manifestations-diagnosis-and-evaluation?search=Narrow+QRS+complex+tachycardias:clinical+manifestations,+diagnosis,+and+evaluation&source=se)
 22. Khan Q, Ismail M, Haider I, Ali Z. Prevalence of the risk factors for QT prolongation and associated drug–drug interactions in a cohort of medical inpatients. *J Formos Med Assoc* [Internet]. 2019;118(1P1):109–15. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jfma.2018.01.016>
 23. Fernandes FM, da Silva Paulino AM, Sedda BC, da Silva EP, Martins RR, Oliveira AG. Assessment of the risk of QT-interval prolongation associated with potential drug-drug interactions in patients admitted to Intensive Care Units. *Saudi Pharm J*. 2019;27(2):229–34.
 24. ICH. The clinical evaluation on QT/QTc interval prolongation and proarrhythmic potential for non-antiarrhythmic drugs. ICH Guidel. 2005;(May).

25. Vandael E. Risk factors for QTc-prolongation : systematic review of the evidence. *Int J Clin Pharm.* 2016;
26. Van Noord C, Eijgelsheim M, Stricker BHC. Drug- and non-drug-associated QT interval prolongation. *Br J Clin Pharmacol* [Internet]. 2010 Mar 1;70(1):16–23. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1365-2125.2010.03660.x>
27. Kallergis EM, Goudis CA, Simantirakis EN, Kochiadakis GE, Vardas PE. Mechanisms, Risk Factors, and Management of Acquired Long QT Syndrome: A Comprehensive Review. *Sci World J.* 2012;2012:1–8.
28. Hoogstraaten E, Rijkenberg S, van der Voort PHJ. Corrected QT-interval prolongation and variability in intensive care patients. *J Crit Care* [Internet]. 2014;29(5):835–9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcrc.2014.05.005>
29. El-Sherif N, Turitto G, Boutjdir M. Long QT Syndrome and Torsade de Pointes. In: *Encyclopedia of Cardiovascular Research and Medicine* [Internet]. Elsevier; 2018. p. 230–44. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-12-809657-4.99793-X>
30. Haugaa KH, Bos JM, Tarrell RF, Morlan BW, Caraballo PJ, Ackerman MJ. Institution-Wide QT Alert System Identifies Patients With a High Risk of Mortality. *Mayo Clin Proc* [Internet]. 2013 Abr;88(4):315–25. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0025619613000712>
31. Drew BJ, Ackerman MJ, Funk M, Gibler WB, Kligfield P, Menon V, et al. Prevention of Torsade de Pointes in Hospital Settings. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2010 Mar;55(9):934–47. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2010.01.001>
32. Tisdale JE, Jaynes HA, Kingery JR, Mourad NA, Trujillo TN, Overholser BR, et al. Development and Validation of a Risk Score to Predict QT Interval Prolongation in Hospitalized Patients. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* [Internet]. 2013 Jul;6(4):479–87. Disponible en: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCOUTCOMES.113.000152>
33. Tisdale JE. Drug-induced QT interval prolongation and torsades de pointes. *Can Pharm J / Rev des Pharm du Canada* [Internet]. 2016 May 8;149(3):139–52. Disponible en: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1715163516641136>
34. Saluja D, Guyotte JA, Reiffel JA. An Improved QT Correction Method for use in Atrial Fibrillation and a Comparison with the Assessment of QT in Sinus Rhythm. *J*

- Atr Fibrillation. 2008;1(1):14–24.
35. Riad FS, Razak E, Saba S, Shalaby A, Nemeč J. Recent heart rate history affects QT interval duration in atrial fibrillation. *PLoS One*. 2017;12(3):1–14.
 36. Tisdale JE. Prevalence and significance of acquired QT interval prolongation in hospitalized patients. *Hear Rhythm* [Internet]. 2017 Jul;14(7):979–80. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.hrthm.2017.03.036>
 37. Armahizer MJ, Seybert AL, Smithburger PL, Kane-Gill SL. Drug-drug interactions contributing to QT prolongation in cardiac intensive care units. *J Crit Care* [Internet]. 2013 Jun;28(3):243–9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcrc.2012.10.014>
 38. Birda C, Kumar S, Bhalla A, Sharma N, Kumari S. Prevalence and prognostic significance of prolonged QTc interval in emergency medical patients: A prospective observational study. *Int J Crit Illn Inj Sci* [Internet]. 2018;8(1):28. Disponible en: <http://www.ijciis.org/text.asp?2018/8/1/28/227059>
 39. Anderson HN, Bos JM, Haugaa KH, Morlan BW, Tarrell RF, Caraballo PJ, et al. Prevalence and Outcome of High-Risk QT Prolongation Recorded in the Emergency Department from an Institution-Wide QT Alert System. *J Emerg Med* [Internet]. 2018 Ene;54(1):8–15. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jemermed.2017.08.073>
 40. Laksman Z, Momciu B, Seong YW, Burrows P, Conacher S, Manlucu J, et al. A Detailed Description and Assessment of Outcomes of Patients With Hospital Recorded QTc Prolongation. *Am J Cardiol* [Internet]. 2015 Abr;115(7):907–11. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjcard.2015.01.016>
 41. Schächtele S, Tümena T, Gaßmann K-G, Fromm MF, Maas R. Co-Prescription of QT-Interval Prolonging Drugs: An Analysis in a Large Cohort of Geriatric Patients. Cavalli A, editor. *PLoS One* [Internet]. 2016 May 18;11(5):e0155649. Disponible en: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0155649>
 42. Buss V, Lee K, Naunton M, Peterson G, Kosari S. Identification of Patients At-Risk of QT Interval Prolongation during Medication Reviews: A Missed Opportunity? *J Clin Med* [Internet]. 2018 Dic 10;7(12):533. Disponible en: <http://www.mdpi.com/2077-0383/7/12/533>
 43. Trinkley KE, Lee Page R, Lien H, Yamanouye K, Tisdale JE. QT interval prolongation and the risk of torsades de pointes: essentials for clinicians. *Curr Med Res Opin*

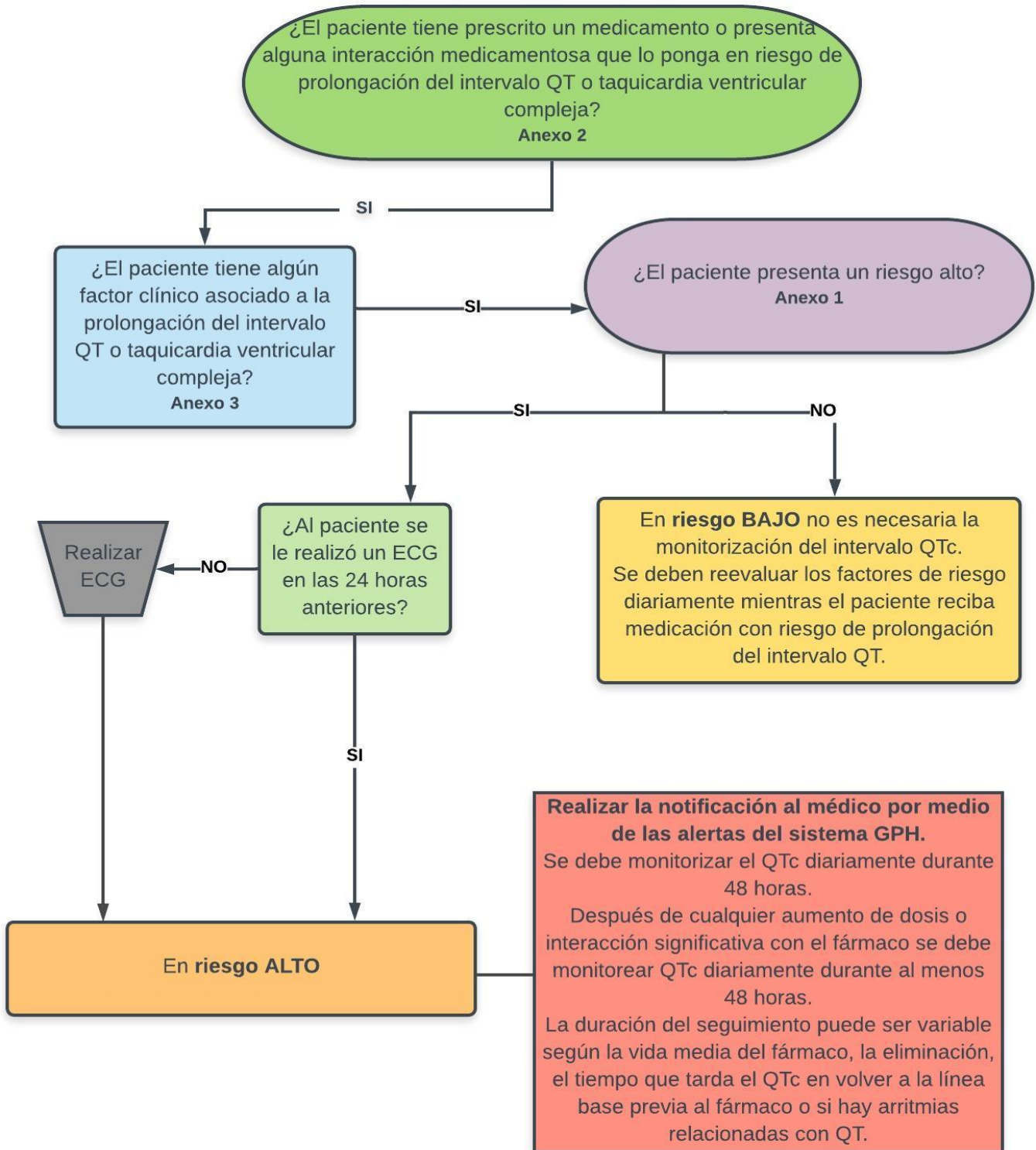
- [Internet]. 2013 Dic 23;29(12):1719–26. Disponible en: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1185/03007995.2013.840568>
44. Malik R, Waheed S, Parashara D, Perez J, Waheed S. Association of QT interval with mortality by kidney function: results from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES). *Open Hear* [Internet]. 2017 Oct 21;4(2):e000683. Disponible en: <http://openheart.bmj.com/lookup/doi/10.1136/openhrt-2017-000683>
 45. Thomas SHL, Behr ER. Pharmacological treatment of acquired QT prolongation and torsades de pointes. *Br J Clin Pharmacol*. 2016;81(3):420–7.
 46. Pasquier M, Pantet O, Hugli O, Pruvot E, Buclin T, Waeber G, et al. Prevalence and determinants of QT interval prolongation in medical inpatients. *Intern Med J* [Internet]. 2012 Ago;42(8):933–40. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1445-5994.2011.02447.x>
 47. Akoglu H. User’s guide to correlation coefficients. *Turkish J Emerg Med* [Internet]. 2018 Sep;18(3):91–3. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2452247318302164>
 48. Schläpfer J, Wellens HJ. Computer-Interpreted Electrocardiograms. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2017 Ago;70(9):1183–92. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2017.07.723>
 49. Marouf M, Vukomanovic G, Saranovac L, Bozic M. Multi-purpose ECG telemetry system. *Biomed Eng Online*. 2017 Dic 19;16(1):80.
 50. Francis J. ECG monitoring leads and special leads. *Indian Pacing Electrophysiol J* [Internet]. 2016 May;16(3):92–5. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ipej.2016.07.003>
 51. Rizzo C, Monitillo F, Iacoviello M. 12-lead electrocardiogram features of arrhythmic risk: A focus on early repolarization. *World J Cardiol* [Internet]. 2016;8(8):447. Disponible en: <http://www.wjgnet.com/1949-8462/full/v8/i8/447.htm>
 52. Kobayashi Y. How to manage various arrhythmias and sudden cardiac death in the cardiovascular intensive care. *J Intensive Care* [Internet]. 2018 Dic 11;6(1):23. Disponible en: <https://jintensivecare.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40560-018-0292-x>
 53. Al-Khatib SM, Stevenson WG, Ackerman MJ, Bryant WJ, Callans DJ, Curtis AB, et

- al. 2017 AHA/ACC/HRS Guideline for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death: Executive Summary. *Circulation* [Internet]. 2018 Sep 25;138(13):e210–71. Disponible en: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIR.0000000000000548>
54. January CT, Wann LS, Calkins H, Chen LY, Cigarroa JE, Cleveland JC, et al. 2019 AHA/ACC/HRS Focused Update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation. *Circulation* [Internet]. 2019 Ene 28; Disponible en: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIR.0000000000000665>
55. Coughlan JJ, Wafer M, Fitzgerald G, Nawaz A, O'Brien C, Liston R. QTc prolongation in acute medical admissions: an often overlooked and potentially serious finding. *Postgrad Med J* [Internet]. 2018 Feb;94(1108):123–4. Disponible en: <http://pmj.bmj.com/lookup/doi/10.1136/postgradmedj-2017-135208>
56. Ng TMH, Bell AM, Hong C, Hara JM, Touchette DR, Danskey KN, et al. Pharmacist Monitoring of QTc Interval–Prolonging Medications in Critically Ill Medical Patients: A Pilot Study. *Ann Pharmacother* [Internet]. 2008 Abr;42(4):475–82. Disponible en: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1345/aph.1K458>
57. Hutchins LM, Temple JD, Hilmas E. Impact of Pharmacist Intervention on Electrocardiogram Monitoring of Pediatric Patients on Multiple QTc Interval–Prolonging Medications. *J Pediatr Pharmacol Ther* [Internet]. 2017 Dic;22(6):399–405. Disponible en: <http://www.jppt.org/doi/10.5863/1551-6776-22.6.399>.
58. Postema P, Wilde A. The Measurement of the QT Interval. *Curr Cardiol Rev* [Internet]. 2014 May 31;10(3):287–94. Disponible en: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/01.CIR.6.3.378>.
59. ACLS. The Basics of ECG [Internet]. ACLS medical Training. 2019 [citado 2019 Feb 6]. Disponible en: <https://www.aclsmedicaltraining.com/basics-of-ecg/>

Anexos

Anexo 1

Protocolo de monitoriación de la prolongación intervalo QT

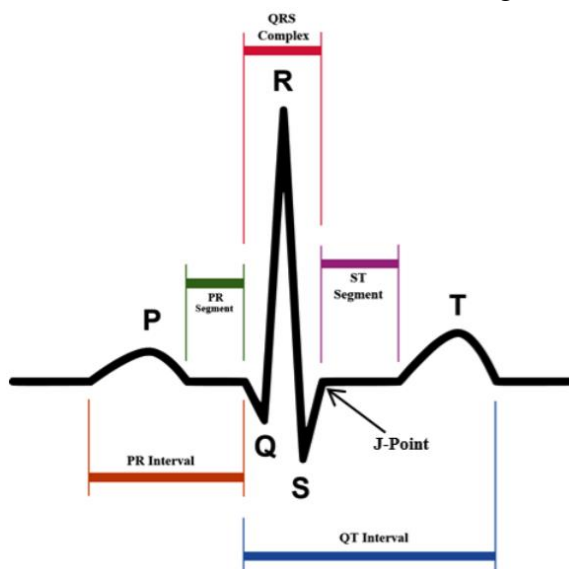


Medición del intervalo QT

1. Leer en la derivada II, o V5 en caso de que la II no esté clara.⁵⁸
2. Tomar la medida desde el inicio de la onda Q hasta el punto donde la onda T vuelve a la línea de base.⁵⁸

Figura 1

Interpretación de los segmentos e intervalos de un electrocardiograma de 12 derivaciones.⁵⁹



Equivalencias de los cuadros del ECG:

- 5 cuadros grandes: 1 segundo
- 1 cuadro grande: 0,2 segundos = 200 milisegundos.
- 1 cuadro pequeño: 0,04 segundos = 40 milisegundos.

Determinación del intervalo QTc

Se recomienda utilizar una calculadora que permita corregir el intervalo QT por medio de las fórmulas Fridericia y de Rautaharju, como la que tiene habilitada la Universidad de Ámsterdam. Disponible en el siguiente link: <https://www.qtcaculator.org/>.

Para utilizar esta calculadora se requiere además del valor del intervalo QT, el valor del intervalo RR, el género y la edad del paciente.

Intervalo RR en pacientes con fibrilación atrial

En pacientes con fibrilación atrial se debe utilizar el intervalo RR modificado (RRmod), para el cual se deben medir cinco intervalos RR en la misma derivación y aplicar la siguiente fórmula^{34,35}:

$$RR_{mod} = \frac{5RR_1 + 2RR_2 + RR_3 + RR_4 + RR_5}{10}$$

Posteriormente, se procede a utilizar el RRmod como un sustituto del RR en las fórmulas de corrección del QT.

Consideraciones para la corrección del intervalo QTc:

Antes de realizar la corrección, se debe determinar el valor del intervalo QRS:

- Si el QRS es < 120 ms se debe utilizar la fórmula de Fridericia.^{14,19-21}

$$QTc \text{ Fri} = \frac{QT}{\sqrt[3]{RR}}$$

- Si el QRS es ≥ 120 ms se debe utilizar la fórmula de Rautaharju.^{14,19-21}

$$QTc R = QT - 0,185(RR - 1) + K$$

K= +0,006 s para los hombres y +0 s para las mujeres

Anexo 2

Puntaje de riesgo para la predicción de la prolongación del intervalo QT en pacientes hospitalizados.¹⁸

Factor de riesgo	Puntaje
Edad ≥ 65 años	3
Sexo femenino	3
Fumado	3
IMC ≥ 30 kg/m ²	1
Cardiomiopatía (isquémica)	3
Hipertensión arterial	3
Arritmias	3
QTc de admisión prolongado (H: ≥ 450 ms, M: ≥ 470 ms)	6
Trastornos tiroideos	3
Falla hepática	1
Desórdenes neurológicos	0.5
Diabetes	0.5
Potasio sérico ≤ 3.5 mmol/L	6
Calcio sérico < 2.15 mmol/L	3
PCR > 5	1
eGRF ≤ 30 mL/min	0.5
Fármacos con riesgo conocido de prolongación del intervalo QT	3 (cada fármaco)
Fármacos con posible riesgo de prolongación del intervalo QT	0.5 (cada fármaco)
Fármacos con riesgo condicional de prolongación del intervalo QT	0.25 (cada fármaco)

IMC = índice de masa corporal, eGRF = tasa de filtración glomerular estimada, PCR = proteína C reactiva.

Estratificación del puntaje de riesgo de prolongación del intervalo QT¹⁸:

Puntaje de riesgo	Categoría de riesgo
< 10	Bajo
≥ 10	Alto

Anexo 3

Categorías de riesgo para fármacos que prolongan el intervalo QT e inducen taquicardia ventricular compleja.⁶

LISTA 1: FÁRMACOS QUE PROLONGAN EL INTERVALO QT Y ESTÁN CLARAMENTE ASOCIADOS A TdP

Amiodarona	Azitromicina	Cloroquina	Clorpromazina	Ciprofloxacina	Citalopram
Claritromicina	Domperidona	Donepezilo	Droperidol	Eritromicina	Escitalopram
Flecainida	Fluconazol	Gatifloxacina	Haloperidol	Levofloxacino	Levosulpiride
Metadona	Moxifloxacina	Ondansetron	Propofol	Sulpirida	Terlipresina

LISTA 2: FÁRMACOS QUE PUEDEN CAUSAR PROLONGACIÓN DEL INTERVALO QT, PERO FALTA EVIDENCIA DE ASOCIACIÓN CON TdP

Alfuzosin	Aripiprazol	Atomoxetina	Bendamustina	Bortezomib	Capecitabina
Clomipramina	Clozapina	Dexmedetomedina	Efavirenz	Epirubicina	5-FU
Granisetron	Imipramina	Isradipina	Ketanserin	Leuprolide	Litio
Maprotilina	Memantina	Mirtazapina	Norfloxacina	Ofloxacina	Oxitocina
Paliperdona	Palonosetrón	Prometazina	Rilpivirina	Risperidona	Sorafenib
Sunitinib	Tacrolimus	Tamoxifeno	Tolterodine	Tramadol	Venlafaxina

LISTA 3: FÁRMACOS ASOCIADOS CON TdP, PERO SOLO BAJO CIERTAS CONDICIONES DE USO*

Amantadina	Amitriptilina	Anfotericina B	Cimetidina	Esomeprazol	Famotidina
Fluoxetina	Furosemida	Galantamina	HCTZ	Hidroxicina	Indapamida
Itraconazol	Ivabradina	Ketoconazol	Lansoprazol	Loperamida	Metoclopramida
Metronidazol	Olanzapina	Omeprazol	Pantoprazol	Paroxetina	Pip/Tazo
Propafenona	Quetiapina	Ranolazina	Sertralina	Voriconazol	Ziprasidona

* Dosis excesivas, hipokalemia, uso concomitante con fármacos que inhiben su metabolismo y desorden electrolítico que induce TdP.

Anexo 4

Factores clínicos asociados con la prolongación del intervalo QT y/o taquicardia ventricular compleja.⁶

Factor	Prolongación QT	TdP	Factor	Prolongación QT	TdP
SISTEMA NERVIOSO AUTÓNOMO					
Feocromocitoma	Sí	Sí	Estimulación α -adrenérgica	Sí	Sí
Emoción (excitación)	Sí	Sí	Inmersión en agua fría	Sí	Sí
*ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES					
Bradicardia, bloqueo AV, pausa	Sí	Sí	Tako-Tsubo, cardiomiopatía	Sí	Sí
Isquemia miocárdica aguda	Sí	Sí	Stroke	Sí	Sí
Hipertensión/Hipertrofia VI	Sí	Débil	Prolapso de válvula mitral	Sí	Débil
Cardiomiopatía/Falla cardiaca congestiva	Sí	Débil	Conversión de fibrilación atrial	Débil	Sí
Cardiomiopatía hipertrófica	Débil	Débil			
DESÓRDENES ELECTROLÍTICOS					
Hipokalemia (3,5 mEq/L)	Sí	Sí	Hipomagnesemia (1,7 mg/dL)	Sí	Sí
Hipocalcemia (8,5 mg/dL)	Sí	Sí	Hiperemesis	Sí	Débil
Diarrea	Sí	Débil	Etilismo (excesivo)	Sí	Sí
Síndrome de Bartter	Sí	Débil	Hemodiálisis	Sí	Débil
Hipernatremia	Sí	Sí			
DESÓRDENES ENDOCRINOS					
Hipotiroidismo	Sí	Sí	Hiperglicemia	Sí	Débil
Diabetes	Débil	Débil	Aldosteronismo primario	Sí	Sí
Hipoglicemia	Sí	Sí	Hipertiroidismo	Sí	Débil
Panhipopituitarismo	Sí	Sí	Hiperparatiroidismo	Sí	Débil
EFFECTOS AMBIENTALES					
Hipotermia	Sí	Sí	Remedios naturales	Débil	Débil
Clorobutanol	Sí	Sí			
CLÍNICA GENERAL					
Sexo femenino	Sí	Sí	> 65 años	Sí	Sí
Falla renal (TFG 30 mL/min)	Sí	Sí			
INFLAMACIÓN/AUTOINMUNIDAD					
Sepsis	Sí	Sí	Citoquinas (TNF, IL1, IL6)	Sí	Débil
Fiebre	Sí	Sí	Artritis reumatoide	Sí	Sí
Sarcoidosis	Sí	Débil	Anticuerpo anti SSA/Ro	Sí	Débil
MISCELANEOS					
Asociación genotípica	Sí	Sí	Ferritina/Sobrecarga de hierro	Sí	Débil
Dieta de proteínas líquidas	Sí	Sí	Enfermedad de células falciformes	Sí	Débil
Lipodistrofia congénita	Sí	Débil			