



MÁSTER
UNIVERSITARIO EN
INVESTIGACIÓN
EN MEDICINA
CLÍNICA



FACULTAD DE MEDICINA

UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ

TRABAJO FIN DE MÁSTER

ESTUDIO DE LOS EFECTOS ADVERSOS DE LOS ANTIFÚNGICOS UTILIZADOS EN CANDIDEMIA

Alumno: Jaime Mateo Carmona

Tutor: Eduard Climent Grana

Curso: 2018-2019

Trabajo fin de máster:

“Estudio de los efectos adversos de los antifúngicos utilizados en candidemia”



Firma alumno

Jaime Mateo Carmona



Firma tutor

Eduard Climent Grana



INDICE

RESUMEN	2
ABSTRACT.....	3
1. INTRODUCCIÓN	4
1.1. GENERO <i>CANDIDA</i>	4
1.2 EPIDEMIOLOGÍA	5
1.3 FACTORES DE RIESGO.....	5
1.4 TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LA CANDIDEMIA.....	5
1.5 EQUINOCANDINAS.....	6
1.5.1. MICA FUNGINA	6
1.5.2 ANIDULAFUNGINA	7
1.5.3 CASPOFUNGINA.....	7
1.6 AZOLES	7
1.6.1 FLUCONAZOL.....	7
1.6.2 VORICONAZOL.....	8
1.7 ANFOTERICINA B LIPOSOMAL.....	8
1.8 REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS	9
1.9 ESTUDIOS DE SEGURIDAD	9
1.10 PERFIL DE SEGURIDAD DE UN MEDICAMENTO.....	10
1.11 RELACIÓN DE CAUSALIDAD DE LAS REACCIONES ADVERSAS	11
2. HIPÓTESIS DEL ESTUDIO	13
3. OBJETIVOS	13
4. MATERIAL Y MÉTODOS	14
4.1. DISEÑO DEL ESTUDIO	14
4.2. ÁMBITO.....	14
4.3. POBLACIÓN Y PERÍODO DE ESTUDIO.....	14
4.4. CRITERIOS DE INCLUSIÓN	14
4.5. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	14
4.6. INSTRUMENTOS DEL ESTUDIO	14
4.6.1 FUENTE DE LOS DATOS	14
4.6.2 VARIABLES ANALIZADAS.....	15
4.7. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	18
4.8 DIFICULTADES Y LIMITACIONES	18
5. PLAN DE TRABAJO.....	19
5.1 ETAPAS DEL DESARROLLO DEL PROYECTO	19
5.2 DISTRIBUCIÓN DE TAREAS Y EXPERIENCIA	20
6. ASPECTOS ETICOS.....	20
7. IMPLICACIONES PARA LA PRÁCTICA CLÍNICA.....	21
8. MEDIOS DISPONIBLES PARA LA REALIZACIÓN DEL PROYECTO	21
9. BIBLIOGRAFÍA	22
ANEXO I	26
ANEXO II.....	27

RESUMEN

Título: Estudio de los efectos adversos de los antifúngicos utilizados en candidemia

Introducción: la incidencia de candidemia ha experimentado un incremento progresivo en los últimos años, debido a un incremento de pacientes con mayor riesgo de sufrir esta complicación. El uso de fármacos antifúngicos no está exento de cierta toxicidad, por lo que resulta interesante conocer en qué tasa y con qué grado producen efectos adversos (EA) en la práctica habitual de un hospital.

Objetivos: estudiar la frecuencia, gravedad y causalidad de los eventos adversos descritos y comparar el perfil de seguridad de los diferentes antifúngicos.

Objetivos específicos: describir las características clínicas y epidemiológicas de los pacientes con diagnóstico de candidemia en un hospital y determinar los factores predictivos de aparición de eventos adversos en pacientes que reciben tratamiento antifúngico.

Material y métodos: estudio observacional retrospectivo. Se incluyeron pacientes adultos en tratamiento con equinocandinas, fluconazol, voriconazol o anfotericina B liposomal (ABL), con una duración ≥ 5 días, y que presentaban al menos un hemocultivo positivo para *Candida* spp.

Las variables resultado incluyeron EA, causalidad, grado del EA y día en el que aparece respecto al inicio del tratamiento, discontinuación del tratamiento debido al efecto adverso y curación o fracaso clínico. Se usó el algoritmo de Naranjo para la estimación de causalidad (posible, probable o segura) y los Criterios Comunes de Terminología para Eventos Adversos para clasificar la magnitud de los EA.

Palabras clave: Candidemia, Antifúngicos, Efectos adversos, Equinocandinas, Seguridad.

ABSTRACT

Title: Study of the adverse effects of the antifungal agents used in candidemia

Background: in recent years the incidence of candidemia has experienced a progressive increase due to an increase in patients at higher risk of suffering this complication. The use of antifungal drugs is not exempt from toxicity, so it is interesting to know at what rate and with what degree they produce adverse effects in the usual practice of a hospital.

Objectives: analyze the frequency, severity and causality of the adverse events described and compare the safety profile of the different antifungals.

Specific objectives: to describe the clinical and epidemiological characteristics of patients diagnosed with candidemia in a hospital and to determine the predictive factors for the occurrence of adverse events (AE) in patients receiving antifungal treatment.

Material and methods: retrospective observational study. Adults were included in treatment with echinocandins, fluconazole, voriconazole or liposomal amphotericin B (ABL), lasting ≥ 5 days, and having at least one blood culture positive for *Candida* spp.

As a result variables included AE, causality, degree of AE, and the day on which it appears with respect to the start of treatment, discontinuation of treatment due to adverse effect, and cure or clinical failure. The Naranjo algorithm was used for the estimation of causality (possible, probable or definite) and the Common Criteria of Terminology for Adverse Events to classify the magnitude of the AE.

Keywords: Candidemia, Antifungal, Adverse effects, Echinocandins, Safety.

1. INTRODUCCIÓN

La infección fúngica invasora (IFI) es una patología cada vez más prevalente ya que la población susceptible presenta un incremento debido a un mayor número de factores predisponentes, en buena medida, como consecuencia de los avances médicos.

Actualmente, el tratamiento de las IFI ha experimentado un incremento en su complejidad, debido a la aparición de nuevos fármacos antifúngicos. En la práctica clínica actual se recomiendan formulaciones de anfotericina B, fluconazol y equinocandinas como tratamiento para los pacientes con candidemia.

1.1. GENERO *CANDIDA*

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

Hay descritas más de cien especies distintas de *Candida*, aunque más del 90% de las enfermedades invasivas son causadas por los 5 patógenos más comunes, *Candida albicans*, *Candida glabrata*, *Candida tropicalis*, *Candida parapsilosis* y *Candida krusei*. Entre ellas, *C. albicans* es la especie más frecuentemente aislada en los casos de candidemia, aunque en los últimos años se ha incrementado el aislamiento de especies de *Candida* no *albicans* (2).

La distribución de las especies de *Candida* causantes de CI presentan una notable variabilidad geográfica. En España las más frecuentes son *C. albicans*, *C. parapsilosis* y *C. tropicalis*, siendo *C. albicans* la especie predominante según los estudios multicéntricos publicados (2,3). En el estudio epidemiológico multicéntrico FUNGEMYCA de ámbito nacional (4) *C. albicans* fue la especie más frecuentemente aislada (44,7%), seguida de *C. parapsilosis* (29,1%), *C. glabrata* (11,5%), *C. tropicalis* (8,2%) y *C. krusei* (2%).

C. glabrata, *C. tropicalis* y *C. krusei* causan CI en pacientes de edad avanzada, con una incidencia mayor en pacientes con neoplasias hematológicas y en receptores de trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) con neutropenia profunda o

prolongada (5). Por otro lado, *C. parapsilosis* predomina en las candidemias de neonatos y lactantes, sobre todo en los recién nacidos prematuros de bajo peso (6).

1.2 EPIDEMIOLOGÍA

La candidemia es una infección nosocomial, con una incidencia estimada de 4,3 episodios/100.000 habitantes (1). La mortalidad atribuible a un episodio de candidemia se estima entre el 40- 60% (7), la cual, difiere si se evalúa de forma precoz a los 7 días del diagnóstico o de forma tardía a los 30 días del diagnóstico, y teniendo en cuenta que también prolonga la duración de la estancia y aumenta el costo total de la atención médica (8).

Hay que destacar que la incidencia global de las infecciones nosocomiales se ha incrementado en los últimos años, sin embargo, las producidas por el género *Candida* han presentado un aumento muy superior (4).

1.3 FACTORES DE RIESGO

El incremento en la incidencia de candidemia se ha atribuido a varios factores, entre los que destacan el uso de diferentes métodos invasivos diagnósticos y terapéuticos como catéteres venosos centrales (CVC), cirugía abdominal, nutrición parenteral, el mayor uso de quimioterapia antineoplásica de mayor intensidad con neutropenia más prolongada, un mayor número de TPH y de trasplantes de órgano sólido (TOS), dosis altas y prolongadas de corticoides u otros inmunosupresores, y el incremento del empleo de antibióticos de amplio espectro, y en particular entre los enfermos neutropénicos (9).

La mayoría de los factores de riesgo descritos son habituales en los pacientes hospitalizados (corticoterapia prolongada y alteraciones inmunitarias) o alteran la integridad de la piel o de la mucosa (nutrición parenteral, catéteres intravasculares, intervención quirúrgica)(10).

1.4 TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LA CANDIDEMIA

La candidemia requiere tratamiento con un agente antifúngico. Algunos episodios de candidemia pueden ser transitorios y autolimitados, pero al no existir posibilidad de discernir cuál de ellos se asociará a complicaciones tardías (endocarditis, osteomielitis o endoftalmitis) debe tratarse de forma precoz ya que su retraso en el inicio de este se asocia a una mayor mortalidad (9).

Los agentes antifúngicos utilizados en la actualidad con más frecuencia para el tratamiento de la candidemia son las equinocandinas y fluconazol, siendo las formulaciones de anfotericina B secundarias debido al riesgo de toxicidad (11). Este tratamiento puede utilizarse como profilaxis, como tratamiento empírico, preventivo, como terapia dirigida o como terapia de rescate.

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

1.5 EQUINOCANDINAS

Las principales ventajas de las equinocandinas con respecto a otros agentes antifúngicos son su actividad fungicida contra *Candida* spp, incluyendo *C. glabrata* y *C. krusei* que son resistentes a fluconazol, su potencial relativamente bajo de toxicidad renal o hepática, y las pocas interacciones importantes con otros fármacos.

Actualmente se encuentran autorizados para su comercialización tres equinocandinas: micafungina, anidulafungina y caspofungina.

1.5.1. MICA FUNGINA

En 2008 fue aprobado por la EMA en adultos, adolescentes de 16 años o más y pacientes de edad avanzada para el tratamiento de la candidiasis invasiva, con una dosis de 100mg/día y una duración, como mínimo, de 14 días. las indicaciones (12). También tiene indicación para el tratamiento de la candidiasis esofágica y la profilaxis de la infección por *Candida* en pacientes sometidos a trasplante alogénico de células precursoras hematopoyéticas o en pacientes que se espera que puedan presentar neutropenia (recuento absoluto de neutrófilos < 500 células/microlitro) durante 10 o más días.

El perfil de seguridad de micafungina se basa en los ensayos clínicos realizados en 3.028 pacientes, de los cuales, un 32,2% de los pacientes presentaron EA relacionados con el tratamiento. Las RAM notificadas (12) con mayor frecuencia fueron náuseas (2,8%), incremento de la fosfatasa alcalina (FA) en sangre (2,7%), flebitis (2,5%), vómitos (2,5%), incremento del aspartato aminotransferasa (ASAT) (2,3%) e incremento de la alanino aminotransferasa (ALAT) (2,0%).

1.5.2 ANIDULAFUNGINA

Anidulafungina fue aprobado por la EMA para el tratamiento de candidiasis invasiva en pacientes adultos (13).

El perfil de seguridad se basa en los ensayos clínicos realizados en 840 pacientes con candidemia/candidiasis invasiva que recibieron la dosis diaria recomendada de 100 mg. Se notificaron RAM relacionadas con la perfusión de anidulafungina, hipopotasemia (3,1%), diarrea (3,1%), elevación del ALT (2,3%), enzimas hepáticas elevadas (1,5%), FA sérica elevada (1,5%) y bilirrubina sérica elevada (1,5%).

1.5.3 CASPOFUNGINA

La caspofungina es un lipopéptido semisintético que fue aprobado por la EMA para el tratamiento de candidiasis invasora y para el tratamiento empírico de infecciones fúngicas (14). Además, está autorizado en aspergilosis invasora.

Las RAM más comunes relacionadas con el tratamiento incluyeron reacciones en el lugar de la infusión (15,1%), cefalea (8,2%), elevación de la ALT sérico (2,7%) o AST (2,7%). Las reacciones más comunes relacionadas con la infusión por caspofungina fueron prurito (5,2%), eritema (3,4%), edema e inflamación (3,4%).

1.6 AZOLES

Fluconazol es activo frente a la mayoría de especies de *Candida* spp, sin embargo, gran parte de cepas de *C. glabrata* y *C. krusei* son resistentes, y carece de actividad frente a *Aspergillus* spp. Por su parte, voriconazol es el triazol con mayor espectro antifúngico, siendo activo frente a todas las especies de *Candida*, incluidas *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. parapsilosis* y *C. tropicalis*, además de presentar actividad frente a *Aspergillus* spp.

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

1.6.1 FLUCONAZOL

Se encuentra autorizado por la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) para el tratamiento de la candidiasis invasiva y de la profilaxis de infecciones por *Candida* en pacientes con neutropenia prolongada (15).

Las RAM más frecuentemente notificadas, con una frecuencia mayor a 1/10 son dolor de cabeza (2% a 13%), dolor abdominal (2% a 6%), diarrea (2% a 3%), náuseas (2% a 7%), vómitos (2% a 5%) y elevación de la ALAT y de la ASAT (2%).

1.6.2 VORICONAZOL

Voriconazol en el tratamiento de la candidemia en pacientes no neutropénicos es eficaz, sin embargo, ofrece pocas ventajas respecto a fluconazol y se recomienda como terapia oral de descenso en casos seleccionados de candidiasis provocada por *C.krusei* ó *C.glabrata* susceptible a voriconazol (11).

Actualmente, se encuentra indicado en adultos y niños de 2 años de edad o mayores, para el tratamiento de candidemia en pacientes no neutropénicos y de infecciones invasivas graves por *Candida* (incluyendo *C. krusei*) resistentes a fluconazol (16).

Las RAM notificadas más frecuentemente fueron alteración visual, pirexia, erupción cutánea, trastornos digestivos, cefalea y prueba anormal de función hepática.

1.7 ANFOTERICINA B LIPOSOMAL

Presenta actividad in vitro contra una amplia variedad de patógenos fúngicos, entre ellos, *Candida spp.* Dependiendo de la concentración de anfotericina B que se consiga obtener en los fluidos corporales y la sensibilidad de los hongos actúa como fungistático o fungicida.

Actualmente, anfotericina B sigue siendo el tratamiento estándar para muchas IFI, sin embargo, debido a las toxicidades asociadas con su uso intravenoso, junto con la disponibilidad de opciones de tratamiento más seguras, con frecuencia se reserva para pacientes que presentan infecciones fúngicas graves, o que son incapaces de tolerar agentes antifúngicos alternativos (11).

La presentación liposomal se encuentra indicado por la AEMPS para tratamiento de micosis sistémicas graves y tratamiento empírico de las micosis en pacientes con neutropenia grave (17).

Durante la administración de anfotericina B, las RAM relacionadas con la perfusión más frecuente son fiebre, rigidez y escalofríos. Estos síntomas remiten rápidamente al suspender la perfusión y pueden no ocurrir con cada dosis siguiente,

cuando se disminuye la velocidad de la perfusión o prevenirse mediante el uso de medicación (17).

Otras RAM más frecuentemente notificadas con una frecuencia elevada son anemia (27% a 48%), leucopenia (15% a 17%), hipopotasemia (15% a 50%), hiperglucemia (8% a 23%), hipocalcemia (5% a 18%), hiponatremia (9% a 12%), hipertensión (8% a 20%), taquicardia (9% a 19%) y edema periférico (15%).

1.8 REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS

Se han definido los eventos adversos como cualquier evento médico adverso que puede presentarse durante el tratamiento con un producto farmacéutico, pero que no necesariamente tiene una relación causal con este tratamiento. Cuando aquél se debe al uso de un medicamento, se define como cualquier daño causado por el uso terapéutico, incluyendo la falta de uso, de un medicamento. Estos eventos pueden ser (18):

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

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

La Conferencia Internacional de Armonización (ICH) la define como una reacción que es lesiva e indeseable y que se produce con dosis utilizadas normalmente en el ser humano para la profilaxis, diagnóstico, o tratamiento de una enfermedad o para la modificación de una función fisiológica (19). Este concepto, se caracteriza por la sospecha de una relación causal entre el fármaco y el acontecimiento adverso.

1.9 ESTUDIOS DE SEGURIDAD

La mayoría de las posibles RAM surgidas del uso de un medicamento pueden ser valoradas adecuadamente en el número relativamente pequeño de pacientes que forman parte de los ensayos clínicos, y que son necesarios para que las autoridades sanitarias aprueben su registro (20). Sin embargo, hay un insuficiente poder estadístico para detectar RAM raras o muy raras.

Asimismo, los ensayos en fase I, II y III se realizan en unas condiciones muy estandarizadas que limitan la extrapolación de sus resultados a las condiciones

habituales de uso, ya que se utilizan en pacientes con comorbilidades muy definidas, fármacos a dosis estandarizadas y escasa representatividad por exclusión de grupos de riesgo. Por tanto, el perfil de seguridad del medicamento en este punto es limitado.

En la fase de poscomercialización es cuando se aumenta el número y la diversidad de los pacientes y en donde se utiliza el medicamento en las condiciones reales de utilización. De esta forma, será posible identificar las RAM menos frecuentes, las que ocurren en poblaciones de pacientes más heterogéneas o aquellas que se desarrollan tras largos períodos de exposición (21).

Una vez identificado un nuevo riesgo, debe ser cuantificado y evaluado para, posteriormente, ser gestionado. En este punto, se hace necesario disponer de un sistema capaz de identificar con la mayor rapidez posible las RAM y que se someta a los medicamentos a una continua evaluación beneficio-riesgo.

Es lo que se conoce como Sistema General de Farmacovigilancia, en el que se utiliza el programa de notificación espontánea de sospechas de RAM. Estas sospechas se comunican mediante la llamada tarjeta amarilla o de forma electrónica al centro de farmacovigilancia de cada una de las 17 comunidades autónomas, que a su vez transmiten su información al Servicio Español de Farmacovigilancia (SEFV); **Error! Marcador no definido..** Está orientada a la toma de decisiones por parte de las autoridades, que permitan mantener en el mercado medicamentos con una relación beneficio-riesgo favorable y retirar aquellos para los que se evidencia una relación beneficio-riesgo desfavorable (22).

Por otro lado, se dispone de los estudios fase IV o de poscomercialización, que permiten detectar, caracterizar o cuantificar los riesgos de los medicamentos una vez comercializados y ayudan a evaluar el balance beneficio-riesgo del medicamento en las condiciones de uso habitual por la población (21). Estos estudios pueden adoptar diferentes diseños, ya sea de forma experimental u observacional, dentro de los cuales se encuentran los estudios descriptivos, de cohorte y caso-control.

1.10 PERFIL DE SEGURIDAD DE UN MEDICAMENTO

Para obtener un perfil de seguridad de un medicamento, es necesario obtener los datos tanto de los estudios clínicos como los de poscomercialización. Además, para que este perfil sea completo, es necesario incluir en las RAM identificadas una serie de características que nos dé información suficiente para entender la frecuencia con la que

puede aparecer, la gravedad con la que puede afectar al paciente y el grado de asociación entre el fármaco y esa RAM (23).

Además, en la evaluación del perfil de seguridad de un medicamento es importante tener en cuenta las características de la patología y del paciente a tratar, para así poder valorar correctamente el beneficio-riesgo que esas RAM pueden producir en el paciente, como serían el pronóstico de la enfermedad, la existencia de alternativas o el tratamiento concomitante del paciente (24).

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

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

1.11 RELACIÓN DE CAUSALIDAD DE LAS REACCIONES ADVERSAS

El factor crítico en el análisis de sospechas de RAM es el establecimiento de una relación de causalidad entre el fármaco administrado y la aparición del acontecimiento clínico adverso.

La causalidad de una RAM se establece por criterios de fuerza de la asociación, consistencia, especificidad, secuencia temporal, relación con la dosis y plausibilidad biológica (25). Con la finalidad de analizar esta relación causal y conseguir la mayor concordancia posible entre diferentes evaluadores se han publicado diferentes algoritmos (26). Estos algoritmos son un conjunto de preguntas que pretenden calificar cada sospecha de relación medicamento-reacción con un determinado grado de probabilidad.

Debido a problemas de reproducibilidad y validez, ningún método está universalmente aceptado (25). Cada método adopta diferentes categorías de causalidad y son evaluadas utilizando diferentes criterios. Entre los algoritmos más aceptados se encuentra el de Naranjo (27) y el algoritmo de Karch y Lasagna (28).

Para asegurar la reproducibilidad de los métodos se recoge la información mediante un protocolo estandarizado y cerrado, en donde se responden a una serie de preguntas y las posibles respuestas:

1. **Secuencia cronológica:** se valora el tiempo transcurrido entre el inicio del tratamiento y la aparición de las primeras manifestaciones de la reacción.
2. **Plausibilidad del acontecimiento:** el acontecimiento puede ser bien conocido a partir de las publicaciones habituales de referencia, estudios epidemiológicos y/o a partir del perfil farmacológico del fármaco sospechoso. También puede ser conocido a partir de observaciones anecdóticas o ser desconocido.
3. **Efecto de la retirada del fármaco sospechoso.** Pueden darse varias posibilidades:
 - I. El acontecimiento mejora con la retirada del medicamento
 - II. La reacción no mejora con la retirada del fármaco.
 - III. El fármaco sospechoso no ha sido retirado y la reacción tampoco mejora.
 - IV. No se ha retirado la medicación y sin embargo el acontecimiento mejora.
4. **Efecto de la reexposición al fármaco sospechoso.** La reexposición puede ser:
 - I. Positiva, es decir, la reacción aparece de nuevo tras la readministración del medicamento sospechoso.
 - II. Negativa, cuando no reaparece el efecto indeseable.
 - III. No ha habido reexposición.
 - IV. No pertinente, es decir, el efecto indeseable es irreversible.
5. **Existencia de una causa alternativa.** Se consideran cinco posibilidades:
 - I. Existe una explicación alternativa (enfermedad de base u otra medicación tomada simultáneamente) que es más verosímil que la relación causal con el fármaco evaluado.
 - II. Existe una explicación alternativa con una verosimilitud parecida o menor a la del fármaco sospechoso.

- III. No hay información suficiente para poder evaluar la existencia de causas alternativas, aunque éstas se puedan sospechar.
- IV. Se dispone de los datos necesarios para descartar una explicación alternativa.
- V. No valorable debido a la inexistencia de pruebas que puedan identificar una causa alternativa.

Por último, la puntuación obtenida al aplicar el algoritmo y que nos darán idea del grado de causalidad se divide en diferentes categorías de probabilidad, siendo las más utilizadas: Improbable, Posible, Probable y Definida o Segura.

2. HIPÓTESIS DEL ESTUDIO

Los agentes antifúngicos difieren en el espectro de actividad, en las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas, las indicaciones, la seguridad, el coste y la conveniencia en su uso. Sin embargo, no se han realizado estudios comparativos de estos fármacos en pacientes con candidemia desde el punto de vista de la seguridad en la práctica clínica real.

Estos hechos indican la necesidad de establecer perfiles de efectos adversos de antifúngicos en la práctica habitual de un hospital y evaluar de forma adecuada estos efectos, en cuanto a frecuencia y gravedad, en pacientes con diagnóstico de candidemia.

3. OBJETIVOS

1. Objetivo principal:

Estudiar la frecuencia, gravedad y causalidad de los eventos adversos descritos y comparar el perfil de seguridad de los diferentes antifúngicos.

2. Objetivos específicos:

Describir las características clínicas y epidemiológicas de los pacientes con diagnóstico de candidemia en un hospital.

Determinar los factores predictivos de aparición de eventos adversos en pacientes que reciben tratamiento antifúngico.

4. MATERIAL Y MÉTODOS

4.1. DISEÑO DEL ESTUDIO

Se va a diseñar un estudio observacional retrospectivo.

4.2. ÁMBITO

El estudio se va a realizar en el Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca de Murcia. Es un hospital público y de tercer nivel perteneciente a la red de hospitales del Servicio Murciano de Salud, contando en la actualidad con 873 camas útiles y que atiende a una población aproximada de 426.660 personas.

4.3. POBLACIÓN Y PERÍODO DE ESTUDIO

Se van a seleccionar a todos los pacientes ingresados en el Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca entre enero de 2010 y enero de 2019 y que estuvieron en tratamiento con equinocandinas, fluconazol, voriconazol o anfotericina B liposomal para el tratamiento de la candidemia.

4.4. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Los criterios de inclusión que tendrán que cumplir los pacientes son:

- Pacientes mayores de 18 años ingresados en servicios médico-quirúrgicos.
- En tratamiento con equinocandinas, fluconazol, voriconazol o anfotericina B liposomal y con una duración igual o mayor a cinco días.
- Con al menos un hemocultivo positivo para *Candida* spp.

4.5. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Serán excluidos del estudio los pacientes:

- Con un tratamiento antifúngico como profilaxis o sin cultivo.
- Pacientes de los que no se pueda localizar la historia clínica para su revisión en el Servicio de Documentación Clínica.

4.6. INSTRUMENTOS DEL ESTUDIO

4.6.1 FUENTE DE LOS DATOS

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

- Sistema de prescripción electrónica asistida (PEA) (Silicon®).

- Programa de gestión del Servicio de Farmacia (Sinfhos®).
- Historia clínica electrónica (Selene®)

Como apoyo en la revisión se utilizarán las historias clínicas solicitadas al Servicio de Documentación Clínica.

La metodología llevada a cabo consistirá en la revisión de las historias clínicas de los pacientes que cumplan los criterios de inclusión. Dicha revisión se realizará con el siguiente procedimiento:

1. A través del sistema PEA y del programa de gestión Sinfhos® se seleccionarán aquellos pacientes en tratamiento con equinocandinas, fluconazol, voriconazol o anfotericina B liposomal incluidos en el período seleccionado del estudio y con una duración igual o superior a cinco días de tratamiento.
2. Posteriormente, se revisarán las historias clínicas a través del programa Selene® para seleccionar aquellos pacientes que hubieran presentado un hemocultivo positivo para *Candida* spp.
3. Se solicitarán las historias clínicas al Servicio de Documentación Clínica y posteriormente serán revisadas de forma retrospectiva por el propio investigador y un médico adjunto del Servicio de Medicina Interna Infecciosas.
4. Durante la revisión se registrarán las variables analizadas y los posibles EA. Posteriormente dichos EA serán evaluados y clasificados.

4.6.2 VARIABLES ANALIZADAS

➤ Características demográficas de los pacientes

Se incluirán las variables de edad, sexo y peso.

Para la clasificación de los pacientes en base a sus comorbilidades se utilizará el índice de Charlson (IC) (29) que atribuye una puntuación de uno a seis a distintas entidades nosológicas asociadas con mortalidad. Se incluyen como variables:

- **Suman un punto:** el infarto agudo de miocardio, la insuficiencia cardiaca, la enfermedad vascular periférica, la enfermedad cerebrovascular, la demencia, la enfermedad pulmonar crónica, la enfermedad del tejido conectivo, la hepatopatía leve y la diabetes mellitus.

- **Suman dos puntos:** la hemiplejía, enfermedad renal moderada/ grave, diabetes con daño tisular, tumor maligno o leucemia-linfoma.
- **Suman tres puntos:** hepatopatía moderada-grave.
- **Suman seis puntos:** tumor sólido metastásico y SIDA.

La situación de gravedad inicial del paciente, antes del inicio del tratamiento antifúngico, se determinará de acuerdo con el índice pronóstico de Pitt (anexo I) (30).

Se recogerán datos sobre los factores de riesgo de candidemia. Los factores incluidos para candidemia serán:

- Cirugía abdominal realizada en los 3 meses previos al inicio del tratamiento.
- Administración de antibioterapia de amplio espectro: oral o parenteral durante más de 3 días en los 2 meses previos a la IFI.
- Uso de corticoides: administración diaria de al menos 5 mg en los 3 meses previos.
- Inmunosupresión: tratamiento inmunosupresor, terapias biológicas con anti-TNF e infección por VIH con niveles de CD4 menor a 100 células/mm³.
- Neutropenia (nivel menor a 500 neutrófilos/mm³ durante más de 10 días).
- Nutrición parenteral.
- Uso de dispositivos invasivos: catéter venoso central, sonda vesical, sonda nasogástrica o nasoyeyunal, drenajes o ventilación mecánica.

➤ Características de la infección fúngica

Se anotará la variable de microorganismo aislado de *Candida* spp. En este estudio se define la candidemia como el aislamiento de un microorganismo del género *Candida* potencialmente patógeno en al menos un hemocultivo. En la práctica clínica habitual del centro se realizan dos extracciones (y excepcionalmente 3) en todo paciente al que se le toman hemocultivos.

➤ Características del tratamiento

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

➤ Variables de resultado

Se incluirán los eventos adversos, causalidad respecto al fármaco, grado o magnitud del efecto adverso, día en el que aparece respecto al inicio del tratamiento, si se produce discontinuación o no del tratamiento debido al efecto adverso y desenlace del paciente (curación o fracaso clínico).

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

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

La terminología descriptiva para la enumeración de los EA se realizará según los criterios CTCAE (31) (Common Terminology Criteria for Adverse Events). En este sistema, los EA son agrupados en categorías definidas en función de su fisiopatogenia, de la anatomía o de ambas. De acuerdo con estos criterios, los EA, además, son clasificados según el grado o magnitud, numerándolas del 1 al 5, en el que grado 1 supone un EA leve y grado 5 muerte asociada con un EA.

Para la evaluación de la causalidad de los EA y valorar la relación con el tratamiento, se aplicará el algoritmo de Naranjo (anexo II) (27). Una vez evaluados, los EA serán incluidos en las categorías de Improbable, Posible, Probable y Definida o Segura según la puntuación obtenida en el algoritmo. Serán excluidas aquellas que sean evaluadas como Improbables.

El desenlace del paciente se clasificará en términos de curación (pacientes con remisión del cuadro y control microbiológico negativo) o fracaso, ya sea por muerte relacionada o no con la IFI, e infección persistente a pesar del tratamiento antifúngico con necesidad de cambio de tratamiento antifúngico. La mortalidad se valorará hasta tres meses posteriores a la finalización del tratamiento del paciente. Se considerará relacionada con el proceso infeccioso cuando acontezca durante el periodo de actividad

infecciosa y no relacionada cuando ocurra por causa diferente al proceso infeccioso o esté asociada a su enfermedad de base.

4.7. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El análisis estadístico se realizará mediante la siguiente metodología:

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

Las variables cualitativas se indicarán como porcentajes. La asociación entre pares de variables cualitativas será efectuada mediante análisis de tablas de contingencia con el test de la X^2 de Pearson y complementada con un análisis de residuos con el objeto de determinar el sentido de la dependencia y con el test exacto de Fisher. Se aplicará la corrección de Bonferroni para las comparaciones múltiples.

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

El análisis estadístico se efectuará utilizando el paquete estadístico SPSS versión 24.0. Se va a considerar que la diferencia será estadísticamente significativa cuando $p < 0,05$ con intervalos de confianza (IC) del 95%.

4.8 DIFICULTADES Y LIMITACIONES

La metodología retrospectiva hace que sea complejo el encontrar las reacciones adversas, ya que depende de las indicaciones contenidas en la historia clínica y en la evolución de las analíticas. Además, la información deficiente o faltante hace que sea complicado evaluar la causalidad en detalle. Todo esto lleva a una dificultad en la diferenciación entre casos Probables y Posibles debido a que pequeños cambios en la información pueden llevar a establecer uno u otro estado de causalidad.

También resulta difícil encontrar una asociación causal como Definitiva, debido a que para presentar una alta puntuación en el algoritmo es necesario responder

afirmativamente a la pregunta de “readministración del fármaco”, que plantea cuestiones éticas y prácticas, y además existe gran dificultad para la obtención de pruebas objetivas para confirmar el EA. En consecuencia, se perjudica la evaluación de la seguridad de los fármacos en el período estudiado.

Aunque no existe un algoritmo estándar establecido, el algoritmo de Naranjo es el más frecuentemente publicado y utilizado tanto en la práctica clínica como en los ensayos clínicos. Además, presenta una rápida y sencilla aplicación y fiabilidad de sus resultados entre distintos evaluadores. Sin embargo, la limitación de uso de un algoritmo viene determinada por la diferente ponderación dada a los criterios de evaluación, lo que añade subjetividad a la estructura del algoritmo según los criterios que los autores consideraron más importantes.

5. PLAN DE TRABAJO

5.1 ETAPAS DEL DESARROLLO DEL PROYECTO

El estudio se realizará durante un periodo de 1 año (Julio 2.019- Mayo 2.020) acorde a los siguientes períodos de tiempo:

- **Julio 2019 a diciembre 2019:**

- Solicitud al Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca la autorización necesaria para la realización del estudio. (La resolución se estima en el plazo de un mes desde la entrega del proyecto).

- Búsqueda de historias clínicas en pacientes que cumplan criterios de inclusión durante el período seleccionado del estudio.

- Solicitud Servicio de Documentación Clínica de aquellas historias clínicas que no tengan datos en la aplicación electrónica o presentan una falta importante de datos.

- Revisión y recogida de datos de las historias clínicas.

- **Enero 2020 a febrero 2020:**

- Elaboración de una base de datos donde se registrarán las variables recogidas previamente en la hoja de recogida de datos.

- Análisis de datos y explotación de resultados.

- **Marzo 2020 a abril 2020:**

- Redacción del artículo científico y divulgación de la información.

5.2 DISTRIBUCIÓN DE TAREAS Y EXPERIENCIA

El Investigador principal llevará a cabo todas las tareas citadas anteriormente siendo supervisado en todo momento por el tutor.

El Investigador principal será Jaime Mateo Carmona, Farmacéutico especialista en Farmacia Hospitalaria y Licenciado en Farmacia por la Universidad de Granada. Actualmente adjunto del Servicio de Farmacia del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca y miembro del Programa de Optimización de Antibióticos (PROA) de dicho Hospital.

6. ASPECTOS ETICOS

Este estudio se realizará en el Hospital Clínico Virgen de la Arrixaca de la Región de Murcia de acuerdo con la legislación española vigente que regula la realización de estudios de investigación clínica para lo cual se establece este protocolo como documento de referencia para la revisión por parte del Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC).

El estudio sólo comenzará tras haber obtenido por escrito la autorización del CEIC. Con la excepción de aquellas situaciones de emergencia, no se permitirán cambios o desviaciones del protocolo sin la aprobación documentada. El CEIC deberá ser informado de los posibles cambios y aprobará por escrito cualquier cambio o desviación.

La realización de este estudio respetará en todo momento las Normas de Buenas Prácticas Clínica y la normativa y recomendaciones que figuran en la Declaración de Helsinki y que están recogidas en la legislación vigente sobre la práctica de ensayos clínicos.

Para garantizar la confidencialidad de los datos, el investigador principal anonimizará cada paciente asignándole un código numérico correlativo precedido de las iniciales del Centro. La información sobre la relación código-paciente quedará custodiada por el investigador principal.

Puesto que el estudio no pretende influir en modo alguno en la práctica asistencial, sino que es meramente observacional y es posible adoptar un procedimiento de disociación de datos seguro que garantice que la información que se maneja no contenga datos de carácter personal, no será necesario solicitar el consentimiento informado de los sujetos. Se solicitará al CEIC la exención del mismo por tratarse de un estudio retrospectivo de revisión de historias clínicas.

7. IMPLICACIONES PARA LA PRÁCTICA CLÍNICA

Los agentes antifúngicos utilizados en clínica difieren en el espectro de actividad, propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas, indicaciones, en el coste y en la seguridad. Todos estos factores resultan importantes a la hora de seleccionar un régimen antifúngico para su uso en un paciente en particular. Por tanto, una vez obtenidos los resultados, los datos nos ayudarán al desarrollo de un protocolo de uso y seguimiento de antifúngicos, dentro del PROA del hospital, y al uso de estrategias en la prescripción para minimizar los riesgos de estos medicamentos y optimizar así sus beneficios.

8. MEDIOS DISPONIBLES PARA LA REALIZACIÓN DEL PROYECTO

El proyecto se realizará en el Hospital Clínico Virgen de la Arrixaca de la Región de Murcia por personal cualificado y quedará incluido en el Programa de Optimización de Antibióticos (PROA). Para la realización de estudio se precisará:

- Recursos Humanos: Un investigador principal que realizará la revisión de las historias clínicas y la recogida de datos. Además, será necesario un médico adjunto del Servicio de Medicina Interna Infecciosas como apoyo.
- Software informático: se necesitará acceso al programa informático de historias clínicas Selene® y el programa estadístico SPSS®.
- Documentación: será necesario el uso de las instalaciones del Servicio de Documentación Clínica para la revisión de las historias clínicas que sean solicitadas.

9. BIBLIOGRAFÍA

1. Almirante B, Rodriguez D, Park BJ, Cuenca-Estrella M, Planes AM, Almela M, et al. Epidemiology and Predictors of Mortality in Cases of Candida Bloodstream Infection: Results from Population-Based Surveillance, Barcelona, Spain, from 2002 to 2003. *J Clin Microbiol.* 2005;43(4):1829-35.
2. Cisterna R, Ezpeleta G, Telleria O, Guinea J, Regueiro B, Garcia-Rodríguez J, et al. Nationwide sentinel surveillance of bloodstream Candida infections in 40 tertiary care hospitals in Spain. *J Clin Microbiol.* 2010;
3. Rodríguez-Hernández MJ, Ruiz-Pérez De Pipaon M, Márquez-Solero M, Martín-Rico P, Castón-Osorio JJ, Guerrero-Sánchez FM, et al. Candidemias: Análisis multicéntrico en 16 hospitales andaluces. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2011;
4. Pemán J, Cantón E, Quindós G, Eraso E, Alcoba J, Guinea J, et al. Epidemiology, species distribution and in vitro antifungal susceptibility of fungaemia in a Spanish multicentre prospective survey. *J Antimicrob Chemother.* 2012;
5. Hachem R, Hanna H, Kontoyiannis D, Jiang Y, Raad I. The changing epidemiology of invasive candidiasis: *Candida glabrata* and *Candida krusei* as the leading causes of candidemia in hematologic malignancy. *Cancer.* 2008;
6. Quindós G, Marcos-Arias C, San-Millán R, Mateo E, Eraso E. The continuous changes in the aetiology and epidemiology of invasive candidiasis: from familiar *Candida albicans* to multiresistant *Candida auris*. *International Microbiology.* 2018.
7. Pfaller MA, Diekema DJ. The Epidemiology of Invasive Candidiasis. En: *Candida and Candidiasis, Second Edition.* 2014.
8. Puig-Asensio M, Padilla B, Garnacho-Montero J, Zaragoza O, Aguado JM, Zaragoza R, et al. Epidemiology and predictive factors for early and late mortality in Candida bloodstream infections: A population-based surveillance in Spain. *Clin Microbiol Infect.* 2014;
9. McCarty TP, Pappas PG. Invasive Candidiasis. *Infectious Disease Clinics of North America.* 2016.

10. Yapar N. Epidemiology and risk factors for invasive candidiasis. Therapeutics and Clinical Risk Management. 2014.
11. 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. Clinical Infectious Diseases. 2015.
12. Ficha técnica de Mycamine® [Internet]. Base de datos de medicamentos de la Agencia Europea del Medicamento. [citado 20 de mayo de 2019]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000734/WC500031075.pdf
13. Ficha técnica de Ecalta® [Internet]. Base de datos de medicamentos de la Agencia Europea del Medicamento. [citado 20 de mayo de 2019]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000788/WC500020673.pdf
14. Ficha técnica de Cancidas® [Internet]. Base de datos de medicamentos de la Agencia Europea del Medicamento. [citado 20 de mayo de 2019]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000379/WC500021033.pdf
15. Ficha técnica de Diflucan® [Internet]. Base de datos de medicamentos de la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. [citado 20 de mayo de 2019]. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/cima/dohtml/ft/58817/FichaTecnica_58817.html#4-1-indicaciones-terap-uticas
16. Ficha técnica Vfend®. [Internet]. Base de datos de medicamentos de la Agencia Europea del Medicamento. [citado 20 de mayo de 2019]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000387/WC500049756.pdf
17. Ficha técnica Ambisome® [Internet]. Base de datos de medicamentos de la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. [citado 20 de mayo de 2019]. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/cima/dohtml/ft/61117/FichaTecnica_61117.html

18. Leape LL, Kabacnel AI, Gandhi TK, Carver P, Nolan TW, Berwick DM. Reducing adverse drug events: lessons from a breakthrough series collaborative. *Jt Comm J Qual Improv.* 2000;
19. International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. Guideline For Good Clinical Practice E6(R2). Current Step 2 version. 11 June 2015. International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH). En: Federal Register. 2015.
20. Altimiras J, Bautista J, Puigventós F, *Farmacoepidemiología* 9. *Farmacoepidemiología y estudios de utilización de medicamentos.* En: Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, editor. *Farmacia Hospitalaria Tomo I* [Internet]. 2002. p. 541-74. Disponible en: <https://www.sefh.es/bibliotecavirtual/fhtomo1/cap29.pdf>
21. Armijo JA G-RM. Estudios de seguridad de medicamentos: métodos para detectar las reacciones adversas y valoración de la relación causa-efecto. *El Ens clínico en España.* 2001;
22. España. Real Decreto-ley 1345/2007, de 11 de octubre de 2007. *Bol Of del Estado.* 2007;
23. Organización Mundial de la Salud. La farmacovigilancia : garantía de seguridad en el uso de los medicamentos. *Perspect políticas la OMS sobre Medicam.* 2004;
24. Marín R, Puigventós F, Fraga MD, Ortega A, López-Briz E, Arocas V S-RB. Método de Ayuda para la toma de Decisiones y la Realización de Evaluaciones de Medicamentos (MADRE). Versión 4.0. [Internet]. Grupo de Evaluación de Novedades y Estandarización e Investigación en Selección de Medicamentos (GENESIS) de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH).; 2012. Disponible en: <http://gruposedetrabajo.sefh.es/genesis/genesis/basesmetodologicas/programamadre/index.html>
25. Khan LM, Al-Harhi SE, Osman AMM, Sattar MAAA, Ali AS. Dilemmas of the causality assessment tools in the diagnosis of adverse drug reactions. *Saudi Pharmaceutical Journal.* 2016.

26. Varallo FR, Planeta CS, Herdeiro MT, De Mastroianni PC. Imputation of adverse drug reactions: Causality assessment in hospitals. *PLoS One*. 2017;
27. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther*. 1981;
28. Karch FE, Lasagna L. Toward the operational identification of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther*. 1977;
29. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: Development and validation. *J Chronic Dis*. 1987;
30. Paterson DL, Ko WC, Von Gottberg A, Mohapatra S, Casellas JM, Goossens H, et al. International Prospective Study of *Klebsiella pneumoniae* Bacteremia: Implications of Extended-Spectrum β -Lactamase Production in Nosocomial Infections. *Ann Intern Med*. 2004;
31. US Department of Health and Human Services, National Institute of Health, National Cancer Institute. CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Event) v5.0. National Cancer Institute Division of Cancer Treatment and Diagnosis. 2018.

ANEXO I. Índice de Pitt

INDICE DE GRAVEDAD DE PITT	Puntuación
Temperatura	
$\leq 35^{\circ}\text{C}$	2
$35.1^{\circ}\text{C} - 36^{\circ}\text{C}$	1
$36.1^{\circ}\text{C} - 38.9^{\circ}\text{C}$	0
$39^{\circ}\text{C} - 39.9^{\circ}\text{C}$	1
$\geq 40^{\circ}\text{C}$	2
Tensión arterial	
Caída 30mmHg TAS ó 20 mmHg TAD	2
Drogas vasoactivas	2
TAS < 90 mmHg	2
Ventilación mecánica	2
Parada Cardíaca	4
Estatus mental	
Alerta	0
Desorientado	1
Estuporoso	2
Coma	4

ANEXO II. Algoritmo de Naranjo

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

PUNTUACIÓN:

Segura: 9 ó más puntos

Probable: 5-8 puntos

Posible: 1-4 puntos

Improbable: 0 o menos puntos