



UNIVERSIDAD AUTONOMA DEL ESTADO DE HIDALGO

INSTITUTO DE CIENCIAS DE LA SALUD ICSa

ÁREA ACEDÉMICA DE FARMACIA

MAESTRÍA EN FARMACIA CLÍNICA

PROYECTO TERMINAL

**CARACTERIZACIÓN DE LA ADECUACIÓN DE LA
PRESCRIPCIÓN DE ANTIFÚNGICOS EN UN HOSPITAL
DE TERCER NIVEL DE ATENCIÓN**

**Para obtener el grado de
Maestro en Farmacia Clínica**

PRESENTA:

LF. Juan Carlos Altamirano Escamilla

Director (a): Dra. Ivette Reyes Hernández

Co-director (a): Dra. Odalis Rodríguez Ganen

Pachuca de Soto, Hgo., México., Diciembre 2025.



ICSa/MFC/480/2025

Asunto: Autorización de impresión

DRA. OJUKYDEL ROCÍO ISLAS MALDONADO
Directora de Administración Escolar
Presente.

El Comité Tutorial del Proyecto Terminal titulado **"CARACTERIZACIÓN DE LA ADECUACIÓN DE LA PRESCRIPCIÓN DE ANTIFÚNGICOS EN UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL DE ATENCIÓN"**, realizado por el sustentante **LF JUAN CARLOS ALTAMIRANO ESCAMILLA** con número de cuenta **M03599** perteneciente al programa de **MAESTRÍA EN FARMACIA CLÍNICA**, una vez que ha revisado, analizado y evaluado el documento recepcional de acuerdo a lo estipulado en el Artículo 110 del Reglamento de Estudios de Posgrado, tiene a bien extender la presente:

AUTORIZACIÓN DE IMPRESIÓN


Por lo que el/la sustentante deberá cumplir los requisitos del Reglamento de Estudios de Posgrado y con lo establecido en el proceso de grado vigente.

Atentamente
"Amor, Orden y Progreso"
Pachuca, Hidalgo 03 de diciembre de 2025

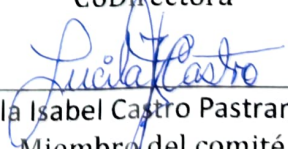
El Comité Tutorial


Dra. Ivette Reyes Hernández
Directora


Dra. Isis Beatriz Bermúdez Camps
Miembro del comité


Dra. Ana María Téllez López
Miembro del comité


Dra. Odalis Rodríguez Ganen
CoDirectora


Dra. Lucila Isabel Castro Pastrana
Miembro del comité



Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo

Instituto de Ciencias de la Salud

School of Medical Sciences

Área Académica de Farmacia

Division of Academic Pharmacy

Asunto: Reporte de antiplagio

M. EN C. OJUKY DEL ROCIO ISLAS MALDONADO
DIRECTORA DE ADMINISTRACIÓN ESCOLAR
PRESENTE

Por medio del presente informo a usted que el Proyecto terminal titulado **CARACTERIZACIÓN DE LA ADECUACIÓN DE LA PRESCRIPCIÓN DE ANTIFÚNGICOS EN UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL DE ATENCIÓN**, presentado por el alumno **L.F. Juan Carlos Altamirano Escamilla**, con número de cuenta **M03599**, perteneciente al programa educativo de postgrado **MAESTRÍA EN FARMACIA CLÍNICA**, una vez realizado el análisis de similitud de texto, utilizando el software antiplagio **COPYLEAKS ANALYSIS REPORT** se reporta un 12.6%, por lo que el presente trabajo, no constituye un posible plagio. Se adjunta el reporte del software utilizado.

ATENTAMENTE

AMOR, ORDEN Y PROGRESO

San Agustín Tlaxiaco, a 02 de diciembre de 2023


Juan Carlos Altamirano Escamilla


Ivette Reyes Hernández

Directora de Tesis


Odalys Rodríguez Gamero

Co-Directora de Tesis

Circuito de Hacienda la Concepción s/n Carretera
Pachula Actopan, San Agustín Tlaxiaco, Hidalgo
México, C.P. 42103
Teléfono: 52(771)7102000 ext. 41527 y 41530
farmacia@uaeh.edu.mx

"Amor, Orden y Progreso"



2025



uaeh.edu.mx



Analysis Report

Plagiarism Detection Report

Tesis.JuanCarlosAltamiradoEscamilla.docx

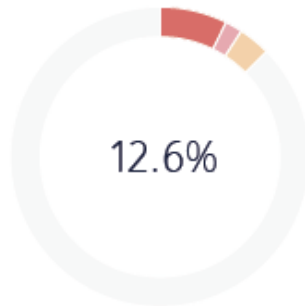
Scan details

Scan Time
December 2nd, 2025 at 00:35 UTC

Total Pages
69

Total Words
17215

Plagiarism Detection



Plagiarism Types	Text Coverage	Words
Identical	7.3%	1,253
Minor Changes	1.9%	322
Paraphrased	3.5%	598
Excluded		
Omitted Words		0

AI Detection



Text Coverage	
AI Text	
Human Text	
Excluded	
Omitted Words	






Plagiarism



Results (108)

*Results may not appear because the feature has been disabled.

 Private Cloud Hub 0	 Shared Data Hub 0	 Filtered / Excluded 0
 Internet Sources 108	 AI Source Match N/A	 Current Batch 0

Plagiarism Types	Text Coverage	Words
 Identical	73%	1,253
 Minor Changes	1.9%	322
 Paraphrased	35%	598
<hr/>		
 Excluded		
 Omitted Words		0

About Plagiarism Detection

Our AI-powered plagiarism scans offer three layers of text similarity detection: Identical, Minor Changes, and Paraphrased. Based on your scan settings we also provide insight on how much of the text you are not scanning for plagiarism (Omitted words).

Identical

One to one exact word matches. [Learn more](#)

Minor Changes

Words that hold nearly the same meaning but have a change to their form (e.g. "large" becomes "largely"). [Learn more](#)

Paraphrased

Different words that hold the same meaning that replace the original content (e.g. "large" becomes "big"). [Learn more](#)

Omitted Words

The portion of text that is not being scanned for plagiarism based on the scan settings. (e.g. the 'ignore quotations' setting is enabled and the document is 20% quotations making the omitted words percentage 20%) [Learn more](#)

CopyLeaks Shared Data Hub

Our Shared Data Hub is a collection of millions of user-submitted documents that you can utilize as a scan resource and choose whether or not you would like to submit the file you are scanning into the Shared Data Hub. [Learn more](#)

Filtered and Excluded Results

The report will generate a complete list of results. There is always the option to exclude specific results that are not relevant. Note, by unchecking certain results, the similarity percentage may change. [Learn more](#)

Current Batch Results

These are the results displayed from the collection, or batch, of files uploaded for a scan at the same time. [Learn more](#)

Agradezco al Consejo Nacional de Humanidades, Ciencias y Tecnologías por el apoyo económico brindado durante la realización de este proyecto, con número de beca:

817013

AGRADECIMIENTOS.

Quiero agradecer al Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias junto con el departamento de Farmacia Hospitalaria, quienes me brindaron la apertura de realizar el proyecto de tesis, gracias a su colaboración hicieron posible culminar este trabajo, a la Dra. Odalis Rodríguez Ganen quien me brindó su confianza, ánimo y acompañamiento. Gracias por su orientación, dedicación, exigencia y su participación en mi crecimiento académico. Del mismo modo hago extensivo mi reconocimiento a todo su equipo de trabajo quienes nos acompañaron durante este proceso.

Agradezco profundamente a la Dra. Ivette Reyes Hernández por su guía, paciencia y disposición, toda su experiencia y comentarios fueron fundamentales para el desarrollo de este proyecto. Su apoyo constante, incluso en los momentos más complicados, hizo posible que este trabajo avanzara y llegara a buen término.

A mi esposa e hija quienes, gracias a su apoyo constante, confianza y acompañamiento en cada etapa de este proceso. Este logro es gracias a su motivación, ánimo y respaldo incondicional.

Por ultimo agradecer a mis compañeros y amigos de la maestría, quienes en diferentes momentos me han brindado su apoyo en todo este camino.

INDICE

Contenido

Abreviaturas.	12
Resumen.	13
Abstract.	14
I. Introducción.	15
II. Antecedentes.	16
II.1. La resistencia fúngica.	16
III. Marco teórico.	19
III.1. Generalidades.	19
III.2. Infección fúngica.	20
III.3. Estudios de utilización de medicamentos.	21
III.4. Estudios observacionales.	22
III.5. Medicamentos antifúngicos.	22
III.5.1. Generalidades.	22
III.5.2. Polienos.	22
III.5.2.1. Mecanismo de acción.	23
III.5.2.2. Espectro antifúngico.	23
III.5.2.3. Principales reacciones adversas.	23
III.5.2.4. Interacción con medicamentos.	24
III.5.3. Análogo de pirimidina.	24
III.5.3.1. Mecanismo de acción.	24
III.5.3.2. Espectro antifúngico.	25
III.5.3.3. Posología.	25
III.5.3.4. Principales reacciones adversas.	25
III.5.3.5. Interacción con medicamentos.	25
III.5.4. Equinocandinas.	25
III.5.4.1. Mecanismo de acción.	26
III.5.4.2. Espectro antifúngico.	26
III.5.4.3. Principales reacciones adversas.	26
III.5.4.4. Interacción con medicamentos.	26
III.5.5. Azoles.	27
III.5.5.1. Mecanismo de acción.	27
III.5.5.2. Espectro antimicótico.	27

III.5.5.3. Principales reacciones adversas.	28
III.5.5.4. Interacción con medicamentos.	28
III.5.6. Trimetoprim/sulfametoxazol en el tratamiento de neumonía por <i>pneumocystis jirovecii</i> .	29
III.5.6.1. Mecanismo de acción.	29
III.5.6.2. Posología.	29
III.5.6.3. Principales reacciones adversas.	30
III.5.6.4. Interacciones.	30
III.6. Criterios para la prescripción de antifúngicos.	30
IV. Justificación.	32
V. Planteamiento del problema.	33
VI. Hipótesis.	34
VII. Objetivo general.	34
VIII. Metodología.	34
1. Diseño del estudio y tipo de investigación.	34
2. Universo y muestra de estudio.	34
3. Criterios de inclusión.	35
4. Criterios de exclusión.	35
5. Criterios de eliminación.	35
6. Aspectos éticos.	35
7. Elaboración de la base de datos.	36
8. Establecimiento de los criterios farmacoterapéuticos para la evaluación de la prescripción de antifúngicos a través de un panel de expertos.	36
9. Determinación de la adecuación de la prescripción a partir de los criterios establecidos y ajustado al cuestionario de valorio y colaboradores.	37
10. Determinación de la asociación entre la adecuación de la prescripción, la morbilidad farmacoterapéutica, mortalidad y días de estancia hospitalaria.	39
11. Análisis estadístico.	42
IX. Resultados.	43
IX.1. Establecer los criterios farmacoterapéuticos para la evaluación de la prescripción de antifúngicos a través de un panel de expertos.	43
IX.2. Determinación de la adecuación de la prescripción a partir de los criterios establecidos y ajustado al cuestionario de valorio y colaboradores.	46
IX.3. Determinación de la asociación entre la adecuación de la prescripción, la morbilidad farmacoterapéutica, mortalidad y días de estancia hospitalaria.	52
X. Discusión.	55
XI. Conclusiones.	64

XII.	Recomendaciones.	64
XIII.	Referencias bibliográficas.	65
XIV.	Anexos.	77

ABREVIATURAS.

AF: Antifúngicos.

IFI: Infecciones Fúngicas Invasivas.

INER: Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias.

CDC: Center for Disease Control.

PROA: Programa de Optimización de Antimicrobianos.

AB: Antimicrobianos.

OMS: Organización Mundial de la Salud.

RAM: Resistencia a los Antimicrobianos.

CODECIN: Comité para la Detección y Control de las Infecciones Nosocomiales.

COFAT: Comité de Farmacia y Terapéutica.

VIH: Virus de Inmunodeficiencia Humana.

EE. UU: Estados Unidos.

EUM: Estudios de Utilización de Medicamentos.

SIDA: Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida.

EPOC: Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica.

SARS-COV-2: Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2

EORTC/MSG: European Organization for Research and Treatment of Cancer/Mycoses Study Group

AI: Aspergilosis Invasiva

IDSA: Infectious Diseases Society of America

ESCMID/ECMM: European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases and European Confederation of Medical Mycology.

URM: Uso Racional de los Medicamentos.

ADN: Ácido desoxirribonucleico.

AUC: Área Bajo la Curva.

IV: Intravenoso

VO: Vía oral.

RESUMEN.

Introducción.

El uso inapropiado de agentes antifúngicos (AF) ha incrementado la resistencia fúngica; esto, sumado a la alta mortalidad y el desafío diagnóstico de las infecciones fúngicas invasivas (IFI), ha impulsado el empleo de AF costosos y de amplio espectro, favoreciendo la prescripción empírica y aumentando las resistencias, la estancia hospitalaria, los acontecimientos adversos y los costos sanitarios.

Objetivo. Caracterizar la adecuación de la prescripción de AF mediante criterios farmacoterapéuticos para mejorar su uso racional en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER).

Metodología.

Se realizó un estudio farmacoepidemiológico observacional y transversal en dos cohortes (2019 y 2022). Se elaboró una base de datos con las variables de estudio y se diseñó un instrumento para evaluar la prescripción de AF mediante un panel de expertos. Con éste se determinó la adecuación de las prescripciones y aplicando los criterios del cuestionario de Valerio y colaboradores. Se analizó la asociación entre adecuación, morbilidad farmacoterapéutica, mortalidad y días de estancia mediante regresión logística binaria multivariada.

Resultados.

El instrumento final incluyó cinco patógenos de interés y fue aprobado tras dos rondas de evaluación, alcanzando un consenso >60% entre ocho expertos. Más del 60% de las prescripciones fueron no adecuadas; entre 88% y 95% de los acontecimientos adversos fueron no prevenibles. En 2019, la adecuación, edad, sexo y días de estancia no mostraron impacto. En 2022, el APACHE II y la edad se asociaron con mayor mortalidad.

Conclusiones.

Se generó un instrumento basado en criterios farmacoterapéuticos que permitió identificar un predominio de prescripciones no adecuadas, lo que sustentará estrategias de mejora del PROA institucional.

ABSTRACT.

Introduction.

The inappropriate use of antifungal agents (AF) has increased fungal resistance; this, combined with the high mortality and diagnostic challenges of invasive fungal infections (IFI), has driven the use of costly, broad-spectrum AFs, promoting empirical prescribing and increasing resistance, hospital stay, adverse events, and healthcare costs.

Objective. To characterize the appropriateness of AF prescribing using pharmacotherapeutic criteria to improve their rational use at the National Institute of Respiratory Diseases (INER).

Methodology.

An observational and cross-sectional pharmacoepidemiological study was conducted in two cohorts (2019 and 2022). A database was created with the study variables, and an instrument was designed to evaluate the prescription of AF through an expert panel. Using this, the appropriateness of the prescriptions was determined and the criteria of the Valerio et al. questionnaire were applied. The association between appropriateness, pharmacotherapeutic morbidity, mortality, and length of stay was analyzed using multivariate binary logistic regression.

Results.

The final instrument included five pathogens of interest and was approved after two rounds of evaluation, achieving a consensus of over 60% among eight experts. More than 60% of prescriptions were inappropriate; between 88% and 95% of adverse events were not preventable. In 2019, appropriateness, age, sex, and length of stay showed no impact. In 2022, APACHE II and age were associated with higher mortality.

Conclusions.

An instrument based on pharmacotherapeutic criteria was created, which allowed us to identify a predominance of inappropriate prescriptions, which will support strategies to improve the institutional PROA.

I. INTRODUCCIÓN.

El uso inapropiado de agentes antifúngicos (AF) en la práctica clínica ha contribuido al incremento global de la resistencia fúngica. Lo anterior, asociado a la alta mortalidad y el desafío diagnóstico de las infecciones fúngicas invasivas (IFI), han fomentado el uso de AF costosos y de amplio espectro. Las IFI son un tipo de infección oportunista que afecta principalmente a pacientes inmunodeprimidos y en estado crítico, en las que a pesar de los avances en los diagnósticos y tratamientos se sigue presentado una elevada morbilidad y mortalidad (1).

Estudios realizados en Estados Unidos y Europa informan de frecuencias en pacientes que van del 15.9% al 19% con cultivos positivos a infección fúngica, de los cuales el 23 % desarrollaron shock séptico con una alta mortalidad que oscilan entre el 54 y 68 %, siendo la *cándida albicans* el hongo más frecuente en este grupo de pacientes, con frecuencias que van del 52% al 57% (2).

En los últimos años, tanto la Organización Mundial de la Salud (OMS) como el Center for Disease Control (CDC) han recomendado la implementación de estrategias para frenar la resistencia antimicrobiana, entre ellas la implementación de Programas de Optimización de Antimicrobianos (PROA), con la finalidad de mejorar la prescripción, dosificación y duración de los antimicrobianos (AB) y encaminada de esta forma a lograr mejorar los resultados clínicos, reducir los efectos adversos relacionados con la utilización de medicamentos antibióticos, incluyendo la resistencia y garantizar una terapia costo-efectiva (3).

En concordancia con los lineamientos de la OMS, México publicó el acuerdo por el que se declara la obligatoriedad de la Estrategia Nacional de Acción contra la Resistencia a los Antimicrobianos (RAM), documento en el que se recogen una serie de recomendaciones para la generación de acciones en el ámbito clínico para el control de la resistencia a los AB. En este sentido, las acciones necesarias para contener el proceso de la RAM deben dirigirse a disminuir el riesgo de desarrollo de resistencia (optimizando la utilización de antimicrobianos) y a disminuir su transmisión (mejorando el control de las enfermedades infecciosas) (4).

En el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER), se asiste a un incremento de IFI lo que condiciona un aumento de la frecuencia de los tratamientos AF empíricos en pacientes sin diagnóstico establecido y muchas veces con posologías inadecuadas. En este sentido, se acota que el área de Microbiología Clínica del INER ha comunicado el incremento de patógenos resistentes para los siguientes años en sesiones del Comité para la Detección y Control de las Infecciones Nosocomiales (CODECIN), y por otro lado, el equipo de Atención Farmacéutica informa en sesiones del Comité de Farmacia y Terapéutica (COFAT) sobre la multiplicidad de errores de medicación en el proceso de prescripción de los AB, medicamentos que además tienen alta frecuencia de utilización en el instituto.

Lo anterior motivó el planteamiento de la implementación gradual de una serie de acciones clínicas y administrativas, organizadas en un PROA, para optimizar el uso de AF y disminuir el impacto de la resistencia en patógenos fúngicos. Sin embargo, se requiere la medición de indicadores previo y durante la implementación de estas acciones. Dado que en el INER no está documentado el patrón de prescripción de AF se consideró necesario realizar un diagnóstico situacional que de pautas para el establecimiento de lineamientos para la mejora de la prescripción de AF dentro del PROA.

Es en este contexto que la presente investigación se propone caracterizar la adecuación de la prescripción de AF en dicho hospital en los años 2019 y 2022. Para ello, en primera instancia, se establecieron los criterios farmacoterapéuticos para la prescripción de antifúngicos, a través de un panel de expertos, integrados en un instrumento a utilizar, posteriormente, en la determinación de la adecuación de la prescripción a partir de los criterios establecidos y ajustados al cuestionario de Valerio y col (5). Asimismo, se determinó la asociación entre la adecuación de la prescripción y el comportamiento de la morbilidad farmacoterapéutica, la mortalidad y los días de estancia hospitalaria a través de los criterios establecidos.

II. ANTECEDENTES.

II.1. LA RESISTENCIA FÚNGICA.

Desde la introducción de los antibióticos se ha comprobado cómo los microorganismos pierden con el tiempo su sensibilidad natural a estos agentes a través de la selección y transmisión de diversos mecanismos de resistencia. Cualquier uso de AF puede contribuir al desarrollo de resistencia, así, garantizar el uso adecuado de estos en la medicina humana, la agricultura y la industria será esencial para frenar la propagación de las resistencias. La resistencia a los AF ocurre cuando los hongos desarrollan la capacidad de sobrevivir y crecer incluso cuando se exponen a los medicamentos antimicóticos diseñados para la inhibición o muerte de estos (6).

La resistencia a los AF presenta implicaciones importantes en la morbilidad y la mortalidad de las micosis. Las consecuencias clínicas de esta resistencia se observan en los fallos en el tratamiento y en los cambios en la prevalencia de las especies fúngicas. Algunos estudios sugieren que la resistencia a los agentes AF no constituye un problema terapéutico significativo, sin embargo, los hongos son organismos que presentan una gran plasticidad con respecto a los cambios ambientales. Se han descrito mecanismos de resistencia a los principales AF como interacciones de la diana farmacológica, aumento del eflujo de fármacos e inducción de vías de respuesta al estrés tisular (7-8).

La resistencia AF representa un desafío clínico importante para los médicos responsables del tratamiento de IFI debido al arsenal limitado de agentes AF

disponibles sistemáticamente. Actualmente se han informado cepas resistentes de *Aspergillus* en múltiples países como Bélgica, Canadá, China, Dinamarca, Francia, Noruega, España, Suecia, Países Bajos, Reino Unido y Estados Unidos (EE. UU).

Los centros del Reino Unido (Manchester) y los Países Bajos (Nijmegen) han descrito frecuencias particularmente altas (15 y 10 % respectivamente) y un aumento significativo de la resistencia a los azoles en los últimos años. Es cada vez más frecuente el número de aislados de *Aspergillus* poco susceptibles a los antifúngicos y se ha encontrado resistencia a los azoles principalmente en *Aspergillus fumigatus*. La razón de esta alta incidencia puede deberse a la terapia prolongada con azoles en pacientes con aspergilosis crónica en Manchester, y al alto uso de azoles agrícolas en Nijmegen. Además, varias especies de *Aspergillus* y otros mohos, incluidas las especies *scedosporium* y *fusarium*, tienen una susceptibilidad reducida o una panresistencia a los antifúngicos clínicamente disponibles (9).

En algunas partes del mundo, se estima que el 19 % de las infecciones por *A. fumigatus* son resistentes a los antifúngicos azólicos; en un estudio realizado en un hospital de Japón, se detectó una alta tasa de resistencia a azoles en *Aspergillus fumigatus* después del tratamiento en pacientes con aspergilosis pulmonar crónica, la tasa de detección de *Aspergillus fumigatus* resistente a los azoles fue del 8,3%, particularmente en aquellos con tratamiento continuo con azoles a largo plazo (10).

Por otro lado, en un gran estudio realizado en EE. UU. se identificó resistencia antifúngica en hasta el 7 % de las muestras de *Aspergillus* de pacientes con trasplantes de células madre y órganos.

De acuerdo al CDC, en su informe de amenazas de resistencia a los antibióticos de 2019, *Aspergillus fumigatus* está en la lista de vigilancia de patógenos que tienen el potencial de propagarse rápidamente. Lo anterior debido a que las infecciones por *Aspergillus fumigatus* resistentes a azoles son difíciles de tratar; estos pacientes tienen hasta un 33 % más de probabilidades de morir que los pacientes con infecciones que pueden ser tratados con azoles (11).

En el mismo sentido, la resistencia a fluconazol es motivo de especial preocupación en especies de *Cándida albicans*, debido a la mayor incidencia de infecciones causadas por estas especies en diferentes ubicaciones geográficas en todo el mundo y la elevada prevalencia de resistencia a este azol de uso común en muchas instituciones. También se ha documentado que la resistencia de *Cándida glabrata* a las equinocandinas está aumentando en varias instituciones de EE. UU., y un porcentaje mayor de estos aislamientos también puede ser resistente a los azoles (12). Estos aislamientos pueden causar infecciones invasivas con altas tasas de mortalidad.

México ha reportado presencia de *Aspergillus fumigatus* resistente a azoles, en atención terciaria, con la mutación TR34/L98H incluso en pacientes hospitalizados

sin tratamiento previo con azoles con aspergilosis invasiva refractaria en México. Los autores mencionan una asociación con la exposición a fungicidas en el medio ambiente (13).

En un estudio realizado en México en donde se evaluaron 76 aislamientos de pacientes en el Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social, se identificaron 40 aislamientos con candidiasis, en 11 se demostró resistencia a uno o varios compuestos azólicos. Los tres aislamientos de *Cándida glabrata* mostraron resistencia a ketoconazol e itraconazol; además, uno fue también resistente a voriconazol y fluconazol. Esta resistencia mostrada por *Cándida glabrata* contrasta con la observada en *Cándida albicans*, donde sólo tres de las 16 cepas aisladas mostraron resistencia a ketoconazol e itraconazol. Una de las dos cepas de *Cándida famata* aislada de un líquido de lavado bronquial fue resistente a ketoconazol e itraconazol; esta cepa correspondió a un paciente con SIDA que había recibido itraconazol por más de seis meses como profilaxis (14).

De igual modo, en el Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda” del Instituto Mexicano del Seguro Social, se realizó un estudio durante un periodo de 12 meses, se encontró que 23 pacientes presentaron candidiasis esofágica. De estos, 21 casos con *Candida spp.* y 10 (47.61 %) mostraron resistencia a uno o varios antimicóticos, entre los que predominó *C. albicans* (23.5%); tres de ellos fueron resistentes a todos los compuestos azólicos probados. El único aislado de *C. famata* fue resistente a anfotericina B y el *T. mucoides* a caspofungina; ambos fueron obtenidos del mismo paciente (15).

En el INER, los agentes que más comúnmente se relacionan con IFI incluyen: *Candida albicans*, *Cryptococcus neoformans*, *Aspergillus fumigatus*, *Pneumocystis jirovecii* y *Mucormicosis*; patógenos que comúnmente invaden el tracto respiratorio, digestivo o dispositivos intravasculares (datos no publicados) en lo que influye la epidemiología del INER como centro de tercer nivel de atención para las afecciones respiratorias. Por ejemplo, la influenza causa daño epitelial y endotelial alveolar, deterioro de la actividad mucociliar agravada por disfunción de las células inmunes y desregulación del sistema inmunitario, convirtiendo a los pacientes en nichos para infección fúngica. Mientras que, la neumonía COVID-19 predispone de manera similar a la sobreinfección dada la desregulación inmunitaria, que puede crear un entorno para la proliferación bacteriana o fúngica. Los pacientes con COVID-19 grave tienen más citocinas pro inflamatorias (p. ej. interleucina 2, receptor soluble de IL-2, IL-6, factor de necrosis tumoral α) y antiinflamatorias (p.ej., IL-4, IL-10), menos células CD4 y CD8 y menos expresión de interferón- γ por las células CD4 que aquellos con enfermedad más moderada, lo que probablemente contribuye a la patología pulmonar. El síndrome de liberación de citocinas, el agotamiento inmunológico y / o el daño pulmonar pueden predisponer a la sobreinfección.

Lo anterior ha derivado un amplio uso de antifúngicos en el INER en los últimos años, sin embargo, se desconocen los patrones de prescripción y la pertinencia de estas prescripciones debido a que no existe evidencia publicada del instituto.

III. MARCO TEÓRICO.

III.1. GENERALIDADES.

El uso inadecuado de AF no se limita solo al uso hospitalario, por mencionar algunos usos, los fungicidas de azol se usan en todo el mundo para tratar infecciones de plantas, prevenir la pérdida de cultivos y aumentar la producción.

La OMS define el uso apropiado de los antimicrobianos (antibacteriales, antivíricos, antiparasitarios y AF) como “El uso eficaz en relación con el costo de los antimicrobianos con el cual se obtiene el máximo efecto clínico-terapéutico y simultáneamente se minimiza la toxicidad del medicamento y el desarrollo de resistencia microbiana” (16).

En la práctica clínica diaria, el diagnóstico oportuno y correcto de la infección fúngica invasiva puede ser complejo pues para poder demostrar la especificidad del fúngico se requiere su recuperación en cultivo tomado del sitio afectado o en sangre, o la demostración histopatológica o microscópica de estructuras fúngicas. Lo anterior conlleva a que el facultativo inicie tratamientos de forma empírica (17) lo que dificulta el uso de terapias dirigidas y por consiguiente genera problemas de utilización del antifúngico, fracasos terapéuticos, aparición de reacciones adversas, aumento de resistencias y un impacto económico negativo.

Diferentes estudios realizados muestran un panorama sobre el uso inadecuado de antifúngicos como el realizado en el Hospital universitario de Grenoble, en Francia, el cual analizó 295 prescripciones, encontró que el 42 % fueron inapropiadas, de las cuales 23.4% estuvo relacionado con la dosis y el 24.7% con la elección del AF (18).

Por otro lado, en España, un estudio realizado en el hospital Puerta de Hierro, se encontró, que de las 280 prescripciones evaluadas el 25% fueron inapropiadas, siendo los principales motivos de error la selección inapropiada del antifúngico, infección no documentada y combinación de antifúngicos no indicada (19).

En México, un estudio que midió el impacto de una terapia inadecuada en función de la susceptibilidad de infecciones por candida, de 149 episodios revisados se encontró que el 10.7% recibió un tratamiento inadecuado y la mortalidad a los 30 días fue del 38%, la cual fue asociada a la gravedad de la enfermedad y las comorbilidades (20).

Del mismo modo, el impacto económico derivado del uso inadecuado puede significar incrementos en el gasto del nosocomio, en una evaluación de prescripciones de AF sistémicos de alto precio, se reportó un incremento en el gasto

anual en AF desde el año 2000 al 2013 en Hospitales Universitarios de Estrasburgo, en Francia, con un costo de más de 5 millones de euros (21).

En los últimos años, tanto la OMS como el Center for Disease Control (CDC) han recomendado la implementación de estrategias para frenar la resistencia antimicrobiana, en los entornos clínicos. Estos programas se han centrado en el uso de antibióticos. Poco se ha informado en la literatura sobre la implementación de programas de uso adecuado de antifúngicos, por lo anterior, resulta oportuno estudiar la utilización de estos medicamentos en el hospital con el propósito de diagnosticar problemas para el establecimiento de mejoras e implementar indicadores de seguimiento para, finalmente, obtener un uso más adecuado y contribuir al freno de la resistencia.

El uso de los medicamentos es abordado a través de Estudios de Utilización de Medicamentos (EUM), comprendidos en la rama de la farmacoepidemiología. Los EUM proporcionan elementos del uso: patrones de prescripción, calidad, determinantes y resultados del uso del medicamento.

III.2. INFECCIÓN FÚNGICA.

La resistencia antifúngica se suma a la problemática global mundial de la resistencia a los antibacterianos y demás antimicrobianos, y se pone en peligro el tratamiento de las IFI.

Las IFI constituyen un problema clínico creciente en los entornos hospitalarios, las IFI son enfermedades causadas por hongos oportunistas, con una baja tasa de incidencia, pero una elevada mortalidad llegando a ser incluso superiores al 50 % (22), afectan principalmente a pacientes con un grado variable de inmunocompromiso, siendo los principales factores de riesgo la infección por VIH-SIDA, neoplasias hematológicas expuesta a esquemas de quimioterapias, uso de terapias biológicas y receptores de trasplante (23).

Se documenta un crecimiento progresivo de casos diagnosticados con IFI en sujetos en otras afecciones como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), infección por SARS-COV-2 así como el síndrome de distrés respiratorio agudo, la hipoxia secundaria, la alteración de los niveles de citocinas pulmonares y sistémicas, y de la función de los fagocitos pulmonares produciría un estado de inmunodeficiencia adaptativa del huésped lo que facilitaría el desarrollo de infección por Aspergilosis Pulmonar Invasiva (24).

La frecuencia de IFI ha aumentado significativamente alrededor del mundo y son una importante causa de morbilidad y mortalidad. Se ha reportado una tasa de mortalidad media relacionada con candidemia superior al 30% y en la aspergilosis invasora mayor del 50% (25).

Las enfermedades fúngicas matan a más de 1,5 millones y afectan a más de mil millones de personas en el mundo, las especies *Candida spp.*, *Aspergillus spp.*,

Cryptococcus spp., y *Pneumocystis jiroveci*, son las responsables de la mayoría de los casos de enfermedades fúngicas severas, son una importante causa de morbilidad y mortalidad a pesar de que pueden ser evitables (26), esto derivado de la dificultad de un diagnóstico temprano y preciso lo que conlleva a una importante complicación infecciosa en pacientes hospitalizados (27).

En México, se realizó la estimación de las IFI con más prevalencia. Entre las más frecuentes se citan la aspergilosis broncopulmonar (60 por 100 000), la aspergilosis pulmonar crónica (15.9 por 100 000), la queratitis fúngica (10.4 por 100 000), la candidiasis invasiva (8,6 por 100 000) e IFI en VIH (8,2 por 100 000); coccidioidomicosis (7,6 por 100 000), Aspergilosis invasiva (AI) (4,56 por 100 000). Estos corresponden a 2 749 159 personas afectadas en cualquier año (2,45% de la población), probablemente >10 000 muertes y 7000 ojos ciegos (28).

En este sentido, la OMS incluyó estos microorganismos en su primera lista de hongos que constituyen una amenaza para la salud. A pesar de que existen muchas directrices internacionales para el diagnóstico de las IFI como los de la European Organization for Research and Treatment of Cancer/Mycoses Study Group (EORTC/MSG) 2008 y 2020; los criterios AspICU para pacientes con sospecha clínica de AI y para tratamiento como los de la Infectious Diseases Society of America (IDSA) y la European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases and European Confederation of Medical Mycology (ESCMID/ECMM), lograr un diagnóstico correcto sigue siendo un reto dado los altos costos y el tiempo para demostrar el crecimiento en cultivos propia el uso empírico o puede impedir el inicio rápido de la terapia antifúngica, lo que puede llevar a malos resultados, aumento en la mortalidad, morbilidad, costos, días de estancias hospitalaria y resistencia a AF(29).

Considerando lo anterior se infiere la pérdida gradual y acelerada de los AF actuales, y se pone en riesgo la atención de los pacientes hospitalizados graves por IFI. El uso exagerado e inadecuado de AF impacta en la resistencia microbiana, por lo que urge la implementación de intervenciones para paliar esta causa.

III.3. ESTUDIOS DE UTILIZACIÓN DE MEDICAMENTOS.

Los estudios de utilización de medicamentos permiten conocer las causas relacionadas a algunos problemas generalmente asociados con el uso inadecuado de los medicamentos, pueden servir para determinar estrategias que permitan el Uso Racional de los Medicamentos (URM) (30).

La OMS define los EUM como aquellos que tienen como objetivo de análisis “la comercialización, distribución, prescripción y uso de los medicamentos en una sociedad, poniendo un acento especial sobre las consecuencias médicas, sociales y económicas resultantes” (31), se pueden clasificar en función del objetivo que persiguen, los hay de dos tipos cualitativos y cuantitativos.

Los EUM cualitativos, analizan aspectos relacionados con la calidad de utilización de los medicamentos, es decir: indicación, dosis, vía de administración, entre otros; con respecto a un patrón de referencia. Los EUM cuantitativos, miden la cantidad relacionada a la utilización del medicamento como, la cantidad de medicamento vendido, prescrito, dispensado o consumido por medio de métodos estandarizados (32). De estos, los estudios de consumo describen los medicamentos y cantidades que se utilizan.

III.4. ESTUDIOS OBSERVACIONALES.

Los estudios observacionales son esenciales para investigar el perfil de seguridad de los medicamentos. Tienen como objetivo la observación y registro de acontecimientos sin intervenir en el curso natural de estos. Proporcionan evidencia sobre la efectividad y seguridad de intervenciones médicas, identificar factores de riesgo para enfermedades y explorar patrones de utilización de servicios de salud. Complementan los ensayos clínicos al ofrecer información sobre los efectos a largo plazo y la aplicabilidad en el mundo real de las intervenciones.

Las mediciones, se pueden realizar a lo largo del tiempo (estudio longitudinal), ya sea de forma prospectiva o retrospectiva; o única (estudio transversal). Pueden ser descriptivos o analíticos. Se pueden utilizar para informar resultados en los ámbitos del tratamiento y prevención, etiología, daño o morbilidad; diagnóstico, pronóstico e historia natural; escenarios en los que otorgan distintos niveles de evidencia y grados de recomendación (33).

III.5. MEDICAMENTOS ANTIFÚNGICOS.

III.5.1. GENERALIDADES.

A diferencia de las bacterias, los hongos son eucariotas y similares a sus células humanas huésped, sus paredes celulares son rígidas y están compuestas principalmente por quitina, y no por un peptidoglucano. La membrana celular de los hongos contiene ergosterol, en lugar del colesterol propio de las membranas de los mamíferos. Estas características químicas son útiles para dirigir los fármacos contra las infecciones micóticas, actualmente las terapias para infecciones fúngicas invasivas se limitan a 5 familias de antifúngicos, polienos, análogos de la pirimidina, equinocandinas, azoles y alilaminas.

Los antifúngicos son utilizados en la medicina para tratar infecciones fúngicas y su dosis y farmacocinética son cruciales para su eficacia y seguridad.

III.5.2. POLIENOS.

Dentro de este grupo, el único fármaco disponible para uso sistémico es la anfotericina B, la nistatina, debido a sus efectos tóxicos tan graves no puede emplearse en infusión parenteral y sólo se emplea en forma de ungüentos o

soluciones en infecciones superficiales y la natamicina solo se encuentra en preparados tópicos.

Actualmente se cuenta con cuatro formulaciones de anfotericina B, la convencional o deoxicolato, que presenta un riesgo alto de daño tubular y disfunción renal, la anfotericina B complejo lipídico, dispersión coloidal y complejo lipídico, mismas que mejoran la seguridad, permiten aumentar la dosis y mejora su perfil farmacocinético sin que aparezcan efectos adversos graves.

III.5.2.1. MECANISMO DE ACCIÓN.

Se unen a los esteroides, muestran especificidad por el ergosterol, que forma parte de la membrana fúngica. La unión con los esteroides de membrana altera la permeabilidad generando la formación de canales por los que la célula fúngica pierde iones (sobre todo potasio) y moléculas carbonadas.

III.5.2.2. ESPECTRO ANTIFÚNGICO.

La anfotericina B es fungicida o fungistática, según el microorganismo y la concentración del fármaco. Es eficaz contra una amplia gama de hongos, como *Candida albicans*, *Histoplasma capsulatum*, *Cryptococcus neoformans*, *Coccidioides immitis*, *Blastomyces dermatitidis* y muchas cepas de *Aspergillus* (34). La posología de los principales polienos, se describe en la tabla 1.

Tabla 1. Posología de los principales polienos

Medicamento	Dosis
Anfotericina B deoxicolato	Inicial 0.25mg/kg/día a 0.5mg/kg/día, dosis diaria final 0.5mg/kg a 1mg/kg/día Dosis máxima 1.5mg/kg/día.
Anfotericina B complejo lipídico y liposomal	3mg/kg/día a 5mg/kg/día
Anfotericina B dispersión coloidal	5mg/kg/día

III.5.2.3. PRINCIPALES REACCIONES ADVERSAS.

- Nefrotoxicidad (más frecuente)
- >10% anorexia
- Fiebre, náusea, cefalea
- Desequilibrio hidroelectrolítico
- 1-10% Hipertensión arterial
- Leucocitosis
- Delirio
- Supresión de la médula ósea

III.5.2.4. INTERACCIÓN CON MEDICAMENTOS.

AUMENTO DEL RIESGO DE NEFROTÓXICIDAD POR:

- Aminoglucósidos
- Ciclosporina
- Pentamidina
- Tacrolimus
- Vancomicina
- Zidovudina

POTENCIAN LA APARICIÓN DE HIPOPOTASEMIA:

- Corticoides o corticotropina
- Diuréticos (del asa y tiazidas)

AUMENTA LA TOXICIDAD DE:

- Glucósidos digitálicos
- Miorrelajantes
- Antiarrítmicos.

SINERGIA Y AUMENTO DE LA TOXICIDAD MEDULAR CON:

- Flucitosina

III.5.3. ANÁLOGO DE PIRIMIDINA.

El único fármaco de este grupo es la fluorocitosina, fármaco fungistático, fue comercializado en los años sesenta del siglo xx como un antifúngico de amplio espectro, aunque su limitada actividad fue reduciendo su uso en la práctica clínica y en la actualidad apenas se utiliza.

III.5.3.1. MECANISMO DE ACCIÓN.

Penetra en el interior de la célula fúngica tras contactar con una enzima de membrana llamada citosina permeasa, inhiben el metabolismo de la pirimidina y la síntesis de Ácido desoxirribonucleico (ADN).

III.5.3.2. ESPECTRO ANTIFÚNGICO.

Su espectro de acción se reduce a las levaduras, ya que es inactiva frente a hongos filamentosos. En combinación con el itraconazol es eficaz para el tratamiento de la cromoblastomycosis y en combinación con la anfotericina B, de la candidiasis y la criptococosis. En monoterapia, genera resistencia secundaria con facilidad.

III.5.3.3. POSOLOGÍA.

50-150 mg/kg/día por vía oral en dosis divididas cada 6 horas.

III.5.3.4. PRINCIPALES REACCIONES ADVERSAS.

- Neutropenia reversible, trombocitopenia y depresión medular dependiente de la dosis.
- Usar con precaución en pacientes sometidos a radiaciones o quimioterapia con fármacos que deprimen la médula ósea.
- Puede producir disfunción hepática reversible, acompañada de la elevación de las transaminasas séricas y la fosfatasa alcalina.
- Frecuentes trastornos digestivos, con náuseas, vómitos y diarrea, y también puede aparecer una enterocolitis importante.

III.5.3.5. INTERACCIÓN CON MEDICAMENTOS.

PUEDEN CAUSAR MIELOSUPRESIÓN:

- Todos los fármacos antineoplásicos.

REDUCEN ACTIVIDAD ANTIFÚNGICA:

- Citarabina

PUEDEN POTENCIAR LA DEPRESIÓN ÓSEA:

- Carbamazepina
- Clozapina
- Fenotiazinas
- Zidovudina.

POTENCIA TOXICIDAD.

- Uso conjunto con anfotericina B.

III.5.4. EQUINOCANDINAS.

Aunque el desarrollo de esta familia de antifúngicos se inició en 1974, la caspofungina no recibió la aprobación para ser utilizada en humanos hasta 2001, lo que la convirtió en el primer antifúngico disponible cuya diana residía en la pared fúngica. En la actualidad disponemos de 3 equinocandinas con indicaciones

clínicas: caspofungina (de primera línea cuando se tiene sospecha de resistencia a fluconazol), micafungina y anidulafungina para administración IV una vez al día.

III.5.4.1. MECANISMO DE ACCIÓN.

Interfieren en la síntesis de la pared celular micótica al inhibir la síntesis del β (1,3)-D-glucano, lo cual ocasiona lisis y muerte celular.

III.5.4.2. ESPECTRO ANTIFÚNGICO.

Las tres equinocandinas presentan una excelente actividad in vitro frente a *Candida* spp., *Aspergillus* spp., *Pneumocystis carinii* y los hongos dimórficos. Se ha descrito un descenso de actividad in vitro frente a *Candida parapsilosis* y *Candida guilliermondii*, aunque no está clara su trascendencia clínica. Son inactivas frente a las especies que tienen 1,6-beta glucano en su pared como *Cryptococcus* spp., otros *Basidiomycetos* y los Mucorales. También son inactivas frente a *Fusarium* spp., y *Scedosporium* spp. a posología se describe en la tabla 2.

Tabla 2. Posología de las equinocandinas.

Medicamento	Dosis
Caspofungina	<80 kg: 70 mg día 1, seguido de 50 mg/día >80 kg: 70 mg/día Niños entre 12 meses y 17 años: 70 mg/m ² día 1, seguido de 50 mg/m ² , no superar 70 mg/día
Anidulafungina	200 mg/día el día 1, seguido de 100 mg/día
Micafungina	50mg-150mg/día

III.5.4.3. PRINCIPALES REACCIONES ADVERSAS.

- 7-17% Fiebre
- 10-14% Exantemas
- 5-10% Escalofrío
- <5% Flebitis

III.5.4.4. INTERACCIÓN CON MEDICAMENTOS.

REDUCEN EL AUC DE CASPOFUNGINA:

- Rifampicina
- Ciclosporina
- Nelfinavir

CASPOFUNGINA REDUCE EL AUC DE:

- Tacrolimus un 26%

AUMENTO DEL AUC CON MICA FUNGINA DE:

- Ciclosporina del 11%
- Tacrolimus del 2%
- Sirolimus del 21%
- Nifedipino del 18%
- Anfotericina B de aproximadamente un 30%.

AUMENTO DEL ÁREA BAJO LA CURVA (AUC) DE ANIDULAFUNGINA CON:

- Ciclosporina

III.5.5. AZOLES.

Los azoles son moléculas sintéticas con un anillo de 5 carbonos unido a una cadena alifática que cuenta con un grupo fenilo. Existen dos familias de azoles que se distinguen por las moléculas de nitrógeno que contiene el anillo azólico: 2 en el caso de los imidazoles y 3 en el de los triazoles.

Indicados en terapia para sistémica:

- Imidazólicos.
 - Ketoconazol
- Triazoles.
 - Fluconazol
 - Itraconazol
 - Voriconazol
 - Posaconazol
 - Isavuconazol

III.5.5.1. MECANISMO DE ACCIÓN.

Inhiben la actividad de la C-14 α -desmetilasa (una enzima del citocromo P450) y bloquean la desmetilación del lanosterol a ergosterol (el principal esteroide de las membranas fúngicas). Esta inhibición altera la estructura y la función de la membrana y, por lo tanto, impide el crecimiento de la célula fúngica.

III.5.5.2. ESPECTRO ANTIMICÓTICO.

El ketoconazol es activo frente a muchos hongos, como *Histoplasma*, *Blastomyces*, *Cándida* y *Coccidioides*, pero no lo es frente a *Aspergillus*. Fluconazol es de primera elección en candidiasis esofágica, es activo en infección por criptococosis y es de primera línea para el tratamiento de mantenimiento. Las equinicandinas están indicadas en candidiasis invasivas o candidemia, en pacientes no neutropénicos, sin exposición previa al uso de azoles y baja incidencia de *C. no albicans*, fluconazol ha demostrado eficacia similar frente a otros tratamientos de segunda línea, por lo que está recomendado como terapia alternativa.

Voriconazol es la primera opción en el tratamiento y la prevención de Aspergilosis Invasiva y de segunda elección isavuconazol. En pacientes con SIDA e histoplasmosis diseminada leve a moderada, itraconazol ha demostrado ser una terapia de inducción segura y efectiva. En infecciones por *Paracoccidioides spp*, el tratamiento de formas leves y moderadas de la enfermedad, itraconazol ha demostrado alta eficacia y seguridad.

El tratamiento de las mucormicosis incluye manejo quirúrgico adicional al tratamiento antimicótico. Entre los antimicóticos que se pueden utilizar se incluyen posaconazol e isavuconazol, con estudios en escenarios de tratamiento empírico y, sobre todo, tratamiento en pacientes refractarios o intolerantes a otros medicamentos.

Tabla 3 describe la posología de los diferentes tipos de azoles.

Tabla 3. Posología de los Azoles.

Medicamento	Dosis
Ketoconazol	200mg a 400mg/día
Fluconazol	100mg-400mg/día
Itraconazol	200mg a 400mg/día
Voriconazol	Dosis de carga 6 mg/kg IV C/12hr las primeras 24h, después 4 mg/kg IV C/12h o 200 mg VO C/12h
Isavuconazol	Dosis de carga 372mg C/8h por dos días después, 372mg/día
Posaconazol	200mg a 400mg dos veces al día

III.5.5.3. PRINCIPALES REACCIONES ADVERSAS.

- Gastrointestinales hasta 45%.
- Hepatotoxicidad
- Alteraciones cardiovasculares (especialmente la prolongación del intervalo QT) Reacciones de hipersensibilidad al medicamento.

III.5.5.4. INTERACCIÓN CON MEDICAMENTOS.

- Medicamentos que usan sustratos del CYP3A4, en especial con los que producen prolongación del QT
- Posaconazol aumenta concentraciones en sangre de:
 - Tacrolimus
 - Sirolimus
 - Ciclosporina.
- Reducen la concentración de azoles:
 - Rifampicina

- Posaconazol está contraindicado con:
- Tratamiento combinado con efavirenz o fosamprenavir;
- Altas dosis de itraconazol no están recomendadas en pacientes que reciben inhibidor de proteasas.
- Voriconazol no debe utilizarse con ritonavir como potenciador del inhibidor de proteasas (36-41).

III.5.6. TRIMETOPRIM/SULFAMETOXAZOL EN EL TRATAMIENTO DE NEUMONÍA POR *PNEUMOCYSTIS JIROVECI*.

Pneumocystis es un género de hongos unicelulares que se diferencia en varios aspectos, tiene como característica distintiva, la presencia de colesterol en la membrana celular, en lugar de ergosterol. Por lo tanto, fármacos comúnmente utilizados como terapéuticos en infecciones fúngicas, son ineficaces en el tratamiento de la infección por *Pneumocystis jirovecii*. Por lo tanto, alterar la vía del ácido fólico es un buen objetivo terapéuticos dado que el hongo no puede adquirir ácido fólico del medio ambiente, y depende totalmente la síntesis de novo.

III.5.6.1. MECANISMO DE ACCIÓN.

El sulfametoxazol actúa directamente sobre la síntesis de folato, al competir con el ácido p-aminobenzoico (PABA) durante la síntesis de dihidrofolato mediante la inhibición de la dihidropteroato sintasa. El trimetoprim compete directamente con la enzima dihidrofolato reductasa, inhibiéndola e impidiendo la producción de tetrahidrofolato a su forma activa, el folato. La combinación de estos dos agentes genera un efecto antifolato sinérgico; el tetrahidrofolato es necesario para la síntesis de purinas, esenciales para la producción de ADN y proteínas.

III.5.6.2. POSOLOGÍA.

- Profilaxis primaria: Trimetoprim/Sulfametoxazol 160/800mg 1 tab VO c/24h o 3 por semana, o Trimetoprim/Sulfametoxazol 80/400mg 1 tab VO c/24h
- Profilaxis secundaria: Trimetoprim/Sulfametoxazol 80/400mg 1 tab VO c/24h
- Enfermedad activa severa: Trimetoprim (15-20 mg/kg/día componente TMP) + sulfametoxazol (75-100 mg/kg/d) (SMX) administrados en dosis divididas cada 6-8 h IV
- Enfermedad activa leve a moderada: Trimetoprim/Sulfametoxazol 2 tabletas de 160/800mg VO c/8h.

III.5.6.3. PRINCIPALES REACCIONES ADVERSAS.

- Pérdida del apetito
- Náuseas/vómitos/dispepsia
- Lengua dolorida o hinchada
- Mareo
- Tinnitus
- Fatiga
- Insomnio
- Erupción/urticaria
- Anorexia
- Fotosensibilidad

III.5.6.4. INTERACCIONES.

- Inhibidores de la ECA: Riesgo de hiperpotasemia
- Prilocaína: Riesgo de metahemoglobinemia
- Antiarrítmicos: Riesgo de prolongación del intervalo QTc
- Dapsona: Aumenta los niveles plasmáticos de ambos fármacos
- Metenamina: Riesgo de cristaluria
- Rifampicina: Riesgo de reducción de las concentraciones plasmáticas de trimetoprima
- sulfonilureas
- Fenitoína: Aumento de la vida media de la fenitoína
- Antifolatos: Riesgo de anemia megaloblástica
- Lamivudina, zalcitabina y zidovudina
- Procaïnarnida y/o amantadina
- clozapina
- Digoxina: Aumento de los niveles de digoxina
- Diuréticos: Riesgo de trombocitopenia
- Ciclosporina: Riesgo de disminución de la función renal
- Espironolactona: Riesgo de hiperpotasemia (42-44).

III.6. CRITERIOS PARA LA PRESCRIPCIÓN DE ANTIFÚNGICOS.

Los constantes avances en la medicina han generado un aumento en la población susceptible a IFI debido a la vejez y afecciones subyacentes como neoplasias hematológicas, quimioterapia, inmunosupresión inducida por medicamentos, VIH/SIDA, cirugía intraabdominal y el uso de nutrición parenteral total. Como resultado, ha habido un aumento en la incidencia de IFI y por consiguiente un mayor uso de AF. El diagnóstico y manejo de la IFI entre los proveedores de atención médica, suele ser inadecuado, lo que contribuye al uso irracional generalizado de AF (45). Por otro lado, el diagnóstico correcto y oportuno de la IFI, sigue siendo un reto dado los altos costos y el tiempo para demostrar el crecimiento en cultivos, esto

propicia el uso empírico, lo que puede llevar a malos resultados, aumento en la mortalidad, morbilidad, costos, días de estancias hospitalarias y resistencia a antifúngicos (29).

Diferentes estudios han demostrado que el uso inadecuado de AF puede oscilar desde un 45% a un 72%, sin embargo, la ausencia de un método estandarizado y ampliamente aceptado de evaluación en la prescripción puede generar discrepancias en los resultados de los diferentes estudios (5, 45, 48, 49). Se han referenciado dos métodos para generar la evaluación en AF, por una parte, Nivoix et al, evalúa la prescripción como apropiada, debatible e inapropiado en función a criterios como indicación, dosis y posibles interacciones medicamentosas (50).

Por otro lado, de manera similar, Valerio et al, evalúa la prescripción como adecuada y no adecuada en función a un sistema de puntos, que considera criterios como la selección del agente antifúngico, dosis, vía de administración, ajuste de la terapia según los resultados microbiológicos, vía de administración y duración de la terapia (5) de acuerdo a lo siguiente:

- **Indicación:** Valora si el paciente requiere tratamiento para profilaxis antifúngica, empírico o tratamiento dirigido.
- **Selección:** Evalúa el antifúngico seleccionado (1ra, 2da o tercera elección), si cubre o no el hongo sospechoso
- **Dosificación:** Evalúa la adecuación de la dosis en función a; miligramos de antifúngico pautados al día, considerando peso corporal, función renal, hepática y la posible interacción con otros medicamentos
- **Ajuste microbiológico:** Evalúa si se generó algún ajuste en el antifúngico después de conocer el resultado de pruebas microbiológicas, de susceptibilidad y pruebas indirectas.
- **Vía de administración:** Evalúa si se realizó el cambio de la vía IV a VO cuando fue posible.
- **Duración del tratamiento:** Evalúa si la duración del tratamiento fue adecuada, según las recomendaciones de las GPC.

Para cada ítem se plantea una pregunta a la cual se le atribuyen cierto número de puntos en consecuencia. Los puntos mínimos y máximo para cada prescripción oscilan entre 0 y 10, respectivamente. Cualquier prescripción con una puntuación inferior a 10 se considera inadecuada (51).

La metodología a través de un sistema de puntos, permite la evaluación en función de los distintos criterios y determinar de manera global la prescripción como adecuada o no adecuada, del mismo modo hace posible ver los distintos fallos que se pueden presentar en cada uno de los criterios evaluados.

Un estudio realizado en un hospital universitario en Turquía, donde se aplicó el mencionado instrumento encontró que, en el primer período de evaluación, la idoneidad en la prescripción, de manera general fue del 30.5%, por otro lado, en

función a los específicos a los criterios evaluados, se refiere que la indicación del AF fue adecuada en el 95.2% de los casos, la elección del fármaco fue adecuada en el 91.4% y reporta un 59% en la idoneidad de la dosis. En Otro estudio realizado en un hospital universitario de Arabia Saudita, evaluaron el uso de caspofungina mediante la adaptación del cuestionario de Valerio y colaboradores, en este el 82.4% de las prescripciones carecían de al menos 1 de 4 criterios de idoneidad establecidos, el mismo refiere que la dosis fue inadecuada en el 26.5% casos, de esta manera se hace visible las áreas de oportunidad para los PROA y estos pueden dirigir sus acciones en puntos específicos de mejora (48, 49).

IV. JUSTIFICACIÓN.

El incremento de la resistencia de los microorganismos a los AB, incluidos los AF, es preocupación mundial por su impacto clínico y económico negativo. La vigilancia del uso prudente de los antimicrobianos, en el marco de programas institucionales, se describen entre las medidas propuestas para la contención del problema.

En este sentido, el INER con el propósito de disminuir las resistencias derivadas del uso indiscriminado de antimicrobianos para la prevención de infecciones, genera un paquete de medidas clínico-administrativas implementadas paulatinamente a partir del año 2015 como son:

- Incremento progresivo del número de infectólogos garantizando interconsulta a todos los servicios clínicos todos los días de la semana, con guardia vespertina.
- Consolidación progresiva de la Atención Farmacéutica y Farmacovigilancia activa al paciente hospitalizado todos los días, en turnos matutinos y vespertinos (contratación de profesionales farmacéuticos con fines de verificación hospitalaria).
- Fortalecimiento progresivo del departamento de microbiología clínica, adquisición de tecnología e incremento de personal profesional para la actividad, con divulgación anual de mapa microbiológico.
- Redacción de lineamientos administrativos para el control de la prescripción de antimicrobianos.
- Se inicia en el INER la especialidad en infectología, incrementando el número de médicos al pase de visita, se invita a los farmacéuticos a las discusiones de casos de los médicos residentes de la especialidad.
- Se inician reuniones de trabajo de infectología con la participación del personal de Farmacia Hospitalaria en funciones de Atención Farmacéutica y Farmacovigilancia activa.
- Se evidencian y discuten situaciones que conllevan a errores de medicación y acontecimientos adversos por antibióticos.

- Se crea, dentro del CODECIN, el Grupo de trabajo para el uso racional de antimicrobianos que conlleva:

- Presentación de estudio semestral de consumo en Dosis Diaria Definida (DDD) y días de tratamiento.
- Se trabaja en la conversión de los “lineamientos administrativos para el control de la prescripción de antimicrobianos” en un “Programa”.
- La Farmacia hospitalaria genera el primer indicador del programa para la revisión de la adecuación de la dosis en pacientes con enfermedad renal.

Pocos estudios evalúan el impacto de Programas de uso adecuado de antifúngico sobre la incidencia y mortalidad de infecciones fúngicas invasivas. Lo anterior es muy importante, debido a que las directrices de la Infectious Diseases Society of America (IDSA) consideran que la medición del impacto del Programa de uso adecuado de antimicrobianos, en los resultados clínicos, es un buen indicador de calidad en la atención del paciente en comparación a medir solamente el uso de antimicrobianos o el cumplimiento de las directrices establecidas (46).

En el 2017 se publicó una revisión sistemática de intervenciones y medidas de desempeño para programas de administración de antimicóticos, acorde a esta publicación, la intervención que se introdujo con mayor frecuencia fue la formulación de recomendaciones para cambiar el tratamiento antifúngico, por otro lado, se evidencio que los programas de administración de antifúngicos no tuvieron impacto en la mortalidad (47). Los estudios disponibles que evalúan los programas de uso adecuado de antifúngicos evidencian la mejora en tres aspectos: disminución de cultivos con cepas resistentes, disminución de costos hospitalarios y/o disminución de estancias hospitalarias.

En el INER hasta el momento no se ha desarrollado ningún estudio que permita evidenciar la adecuación de la prescripción de AF por tanto llevar a cabo un primer diagnóstico permitirá evaluar el impacto de las acciones de mejoras establecidas y perfeccionar el programa de uso racional de antimicrobianos.

V. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

El aumento global en la incidencia de IFI ha generado un uso cada vez mayor de AF en el ámbito hospitalario, diferentes estudios refieren que entre un 45% a un 72% de las prescripciones de pueden ser inadecuadas, esto repercute directamente en un aumento en las resistencias fúngicas, días de estancia hospitalaria, presencia de acontecimientos adversos y de los costos asociados a la atención médica, caracterizar la prescripción médica mediante la evaluación de la pertinencia en la prescripción de AF y con ello la posología, ajustes microbiológicos, duración del tratamiento así como los tipos de errores que se presentan en la prescripción, ayudará a identificar patrones de uso inadecuado, reducir el uso irracional de antifúngicos, generar propuestas y estrategias orientadas a mejorar la efectividad clínica y la seguridad del paciente con el uso de antifúngicos.

El área de Microbiología Clínica del INER ha comunicado el incremento de patógenos resistentes para los siguientes años en sesiones del CODECIN, y por otro lado, el equipo de Atención Farmacéutica informa en sesiones del COFAT sobre la multiplicidad de errores de medicación en el proceso de prescripción de los antimicrobianos, medicamentos de mayor frecuencia de utilización en el instituto. De lo anterior deriva la siguiente pregunta de investigación:

¿Cómo es la adecuación de la prescripción de antifúngicos en el INER?

VI. HIPÓTESIS.

Si se establecen criterios farmacoterapéuticos con bases en las principales guías de prescripción de AF y se evalúan por expertos podrá caracterizarse la adecuación de la prescripción de AF en el INER.

VII. OBJETIVO GENERAL.

Caracterizar la adecuación de la prescripción de antifúngicos a partir de criterios farmacoterapéuticos para la mejora en el uso racional de dichos medicamentos en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias.

1. OBJETIVOS ESPECIFICIOS.

- a. Establecer los criterios farmacoterapéuticos para la evaluación de la prescripción de antifúngicos a través de un panel de expertos.
- b. Determinar la adecuación de la prescripción a partir de los criterios establecidos y ajustado al cuestionario de Valerio y colaboradores.
- c. Determinar la asociación entre la adecuación de la prescripción y morbilidad farmacoterapéutica, mortalidad y días de estancia hospitalaria.

VIII. METODOLOGIA.

1. DISEÑO DEL ESTUDIO Y TIPO DE INVESTIGACIÓN.

Se realizó estudio farmacoepidemiológico observacional y transversal en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER), en dos cohortes de pacientes que recibieron terapia antifúngica. Se presentan resultados parciales, años 2019 y 2022.

2. UNIVERSO Y MUESTRA DE ESTUDIO.

La muestra fue constituida con expedientes clínicos de pacientes hospitalizados con terapia antifúngica sistémica, identificados en los perfiles farmacoterapéuticos de Farmacia Hospitalaria en los años de estudio (2019 y 2022). Se tomó una muestra probabilística representativa, aleatoria y por estratos de cada año de estudio.

Se utilizó la fórmula para el cálculo de tamaño de muestra finita y muestra por estratos.

3. CRITERIOS DE INCLUSIÓN.

Expedientes clínicos de pacientes que cumplan con lo siguiente:

- Pacientes adultos hospitalizados durante el periodo de 2019 y 2022
- Pacientes con terapia sistémica con antimicótico mayor a 72 horas
- Pacientes con enfermedades fúngicas por *Aspergillos*, *Candida*, *Criptococos*, *Mucormicosis* y *Pneumocitis*.
- Pacientes mayores de 18 años.

4. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.

Se excluirán los siguientes expedientes clínicos:

- Pacientes con tratamiento tópico (ungüentos, cremas, colutorios).
- Mujeres Embarazadas.
- Pacientes con expediente incompleto.

5. CRITERIOS DE ELIMINACIÓN.

Expedientes de pacientes que una vez incluido en el estudio no fuera posible extraer toda la información necesaria por no encontrarse registrada en el documento.

6. ASPECTOS ÉTICOS.

Estos resultados son parte del protocolo de investigación “Prescripción de antifúngicos y su impacto en la morbilidad, mortalidad y días de estancia hospitalaria en INER” con numero de oficio de aprobación “Comiteei.icsa ICSa «189» / 2023” y E03-19 “IMPACTO DE INTERVENCIONES PARA LA MEJORA DE LA PRESCRIPCIÓN DE ANTIFÚNGICOS SOBRE LA MORTALIDAD Y DÍAS DE ESTANCIA HOSPITALARIA EN EL INER” aprobado por el Comité de Ética del ICSa y Ética en Investigación del INER.

De acuerdo a lo establecido en el Art. 17 del REGLAMENTO de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, este estudio se clasifica como investigación sin riesgo. Es un estudio observacional que emplea técnicas y métodos de investigación documental sin ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales, por lo que no se requiere un consentimiento informado.

Para garantizar la confidencialidad de los datos de los pacientes del estudio, se asignará a cada uno de ellos un código identificador único, generado exclusivamente para los fines de estudio, el cual no incluirá ningún dato que pudiese

identificar al paciente. Los registros de papel se mantendrán en un lugar cerrado y protegido para asegurar la confidencialidad.

7. ELABORACIÓN DE LA BASE DE DATOS.

La información requerida se extrajo del expediente clínico del paciente incluido hacia una base de datos diseñada al efecto. Se establecieron variables como antecedentes clínico patológicos, datos antropométricos, diagnósticos y comorbilidades de base, medicación antibiótica anterior, medicación fúngica recibida durante la hospitalización (indicación, dosis de carga y mantenimiento, fecha de inicio y término, vía e intervalo de administración), problemas relacionados con la prescripción del AF, morbilidad farmacoterapéutica (eventos adversos asociados a la utilización del AF) pruebas de laboratorio y diagnóstico, días de estancia y condición al egreso.

Un instrumento de ayuda, generado a partir de guías clínicas de mayor relevancia internacional sobre el tratamiento de AF, y una lista de factores de riesgo, constituyeron apoyos para el diagnóstico de la infección fúngica -para el caso de prescripción empírica-; mientras que el resultado microbiológico obtenido (de los sistemas electrónicos que albergan los resultados microbiológicos) permitieron evaluar la pertinencia de la prescripción del AF en la prescripción dirigida.

La descripción de metodologías y variables por objetivos se describen a continuación.

8. ESTABLECIMIENTO DE LOS CRITERIOS FARMACOTERAPÉUTICOS PARA LA EVALUACIÓN DE LA PRESCRIPCIÓN DE ANTIFÚNGICOS A TRAVÉS DE UN PANEL DE EXPERTOS.

Para establecer los criterios farmacoterapéuticos de prescripción de antifúngicos, a través de un panel de expertos, se diseñó un instrumento que contenía las recomendaciones (esquema terapéutico) de tres guías de práctica clínica (IDSA, SANFORD y Johns Hopkins) de uso frecuente por los infectólogos del hospital. Se incluyó la siguiente información:

- Tipo de hongo y lugar de infección.
- Tratamiento de 1ra elección y alternativos
- Dosis diaria recomendada
- Pauta posológica
- Vía de administración
- Duración del tratamiento

El instrumento fue elaborado en tres fases y en base a los fundamentos del método Delphi (52). En la primera fase se determinó la estructura del instrumento y las IFI de interés por parte de los investigadores del proyecto. En la segunda fase se realizó

la primera consulta al grupo de expertos para unificar las tres guías en un documento único. En la tercera fase de consulta se procedió a evaluar la concordancia entre expertos con los esquemas terapéuticos establecidos en la segunda fase. En las fases dos y tres se enviaron las guías elaboradas en Excel a cada miembro del panel de expertos de manera personal vía correo electrónico, solicitando manifestar acuerdo (1) o desacuerdo (0) tanto para la unificación como para cada tratamiento propuesto por tipo de infección.

El panel de expertos fue conformado a conveniencia incluyendo médicos infectólogos y farmacéuticos. Las respuestas de cada experto se concentraron en una base de datos diseñada al efecto para determinar el nivel de concordancia mediante la siguiente ecuación (53):

$$Cc = \left(1 - \frac{Vn}{Vt}\right) \cdot 100$$

Donde:

Cc: Concordancia expresada en porcentaje

Vn: Número de votos negativos en contra del criterio

Vt: Total de expertos que votaron

Si $Cc \geq 60\%$ se considera aceptable el nivel de concordancia

Si $Cc < 60\%$ no se considera aceptable el nivel de concordancia

9. DETERMINACIÓN DE LA ADECUACIÓN DE LA PRESCRIPCIÓN A PARTIR DE LOS CRITERIOS ESTABLECIDOS Y AJUSTADO AL CUESTIONARIO DE VALERIO Y COLABORADORES.

Para determinar la adecuación de la prescripción se partió de analizar la base de datos previamente elaborada. Para la definición de las variables, en esta etapa, se consideró el cuestionario de Valerio y colaboradores (5). Este incluye la evaluación de los siguientes puntos, considerando prescripción adecuada un puntaje de 10 y no adecuada un puntaje menor: la selección del AF, dosificación, ajuste microbiológico, vía de administración y duración del tratamiento.

- **Adecuación de la prescripción:**

Expresada como prescripción adecuada y no adecuada, puntaje de 10 adecuado y menor a 10 no adecuado, considerando lo siguiente:

- **Indicación:** Valora si el paciente requiere tratamiento para profilaxis antifúngica, empírico o tratamiento dirigido.
- **Selección:** Evalúa el antifúngico seleccionado (1ra, 2da o tercera elección), si cubre o no el hongo sospechoso

- **Dosificación:** Evalúa la adecuación de la dosis en función a; miligramos de antifúngico pautados al día, considerando peso corporal, función renal, hepática y la posible interacción con otros medicamentos
- **Ajuste microbiológico:** Evalúa si se generó algún ajuste en el antifúngico después de conocer el resultado de pruebas microbiológicas, de susceptibilidad y pruebas indirectas.
- **Vía de administración:** Evalúa si se realizó el cambio de la vía IV a VO cuando fue posible.
- **Duración del tratamiento:** Evalúa si la duración del tratamiento fue adecuada, según las recomendaciones de las GPC (5).

En la tabla 4 aparecen las preguntas y los puntajes para evaluar la pertinencia de la prescripción de AF.

Tabla 4. Puntajes para evaluar la pertinencia de la prescripción de AF.

Característica	Pregunta	Respuesta
Indicación	¿El paciente necesita el antifúngico?	Si: 2 Puntos No: 0 Puntos
Selección	¿El antifúngico cubre el hongo sospechoso y fue la primera según las guías (o por opinión de expertos)?	Cubre el hongo sospechoso y fue la primera opción: 2 puntos Cubre el hongo sospechoso, pero fue la opción alternativa: 1 punto. No cubre el hongo sospechoso: 0 puntos
Dosis	¿Fue la dosis correcta de acuerdo al peso del paciente, función renal, función hepática y la posible interacción con otros medicamentos?	Si: 1 punto No: 0 puntos
Ajuste microbiológico	¿Se ajustó el antifúngico después de disponer de los resultados microbiológicos (identificación de microorganismos, pruebas de susceptibilidad antifúngica y pruebas indirectas)?	Si: 2 puntos No: 0 puntos
Vía de administración	¿Fue la ruta I.V cambiada a oral cuando fue posible?	Si: 1 punto No: 0 puntos
Duración	¿Fue la duración de la terapia correcta según las guías (o por opinión de expertos)?	Si: 2 puntos No: 0 puntos

10. DETERMINACIÓN DE LA ASOCIACIÓN ENTRE LA ADECUACIÓN DE LA PRESCRIPCIÓN, LA MORBILIDAD FARMACOTERAPÉUTICA, MORTALIDAD Y DÍAS DE ESTANCIA HOSPITALARIA.

Para determinar la asociación entre la adecuación de la prescripción y las variables morbilidad farmacoterapéutica, mortalidad y días de estancia hospitalaria, se clasificaron las variables según se describe a continuación.

10.1 Morbilidad farmacoterapéutica por antifúngico: Se refiere a los acontecimientos adversos (AA) asociados al uso del antifúngico. Se clasificará en:

- **AA prevenibles:** Son aquellos AA causados por errores de medicación. Suponen por lo tanto daño y error (54).
- **AA no prevenibles:** Son aquellos AA que se producen a pesar del uso apropiado de los medicamentos (daño sin error) y se corresponden con las denominadas reacciones adversas a medicamentos (RAM) (55).

10.1.1 Acontecimientos Adversos prevenibles: La tipificación de los tipos de errores de medicación se realizó en base a una adaptación de la clasificación propuesta por NCCMERP según la tabla 5 (54).

Tabla 5. Tipo de Errores de Medicación.

No.	Tipo Error de Medicación (EM)
1	Medicamento no indicado/apropiado para la patología
2	Dosis menor de la recomendada
3	Dosis mayor de la recomendada
4	Duración menor de la recomendada
5	Frecuencia de administración inadecuada
6	Medicamento innecesario
7	Medicamento inapropiado para el paciente por su edad, situación clínica o patología subyacente
8	Duración mayor de la correcta
9	História previa de alergia o efecto adverso
10	Medicamento contraindicado
11	Duplicidad terapéutica
12	Error en la transcripción
13	Error en la dispensación
14	Administración de un medicamento diferente al prescrito
15	Falta de prescripción de un medicamento necesario
16	Omisión de la transcripción
17	Omisión de la dispensación
18	Omisión en la administración
19	Dosis extra
20	Forma farmacéutica errónea

No.	Tipo Error de Medicación (EM)
21	Error de preparación, manipulación y/o acondicionamiento
22	Error en la selección para dilución
23	Técnica de administración incorrecta
24	Vía de administración errónea
25	Velocidad de administración errónea
26	Hora de administración errónea
27	Paciente equivocado
28	Falta de revisión clínica
29	Falta de controles analíticos
30	Interacción medicamento-medicamento
31	Interacción medicamento-alimento
32	Medicamento deteriorado/caduco

10.1.2. Acontecimientos Adversos no prevenibles:

Se notificarán de acuerdo a su nivel de gravedad, severidad y causalidad en relación a lo establecido en la NOM-220-SSA1-2016 (55).

10.1.2.1. Gravedad:

Grave: Toda manifestación clínica que se presenta con la administración de cualquier dosis de un medicamento, y que:

- Causan la muerte del paciente.
- Ponen en peligro la vida del paciente en el momento mismo que se presentan.
- Hacen necesario hospitalizar o prolongar la estancia hospitalaria.
- Son causa de invalidez o de incapacidad permanente o significativa.
- Son causa de alteraciones o malformaciones en el recién nacido.
- Son considerados médicamente importantes.

No grave: A los acontecimientos adversos relacionados con el uso de medicamentos que no cumplan los criterios para ser considerado como grave.

10.1.2.2. Severidad:

La severidad de los acontecimientos adversos se clasificará en:

- **Leves.** Se presentan con signos y síntomas fácilmente tolerados, no necesitan tratamiento, no requieren ni prolongan la hospitalización y no requiere de la suspensión del medicamento causante.
- **Moderadas.** Interfiere con las actividades habituales (pueden provocar bajas laborales o escolares), sin amenazar directamente la vida del paciente. Requiere de tratamiento farmacológico y puede o no requerir la suspensión del medicamento causante.

- **Severas.** Interfiere con las actividades habituales (pueden provocar bajas laborales o escolares). Requiere de tratamiento farmacológico y la suspensión del medicamento causante

10.1.2.3. Causalidad:

La evaluación de la causalidad se establecerá a través del algoritmo de naranjo y se clasificará en:

- **Cierta:** Un acontecimiento clínico, incluyendo alteraciones en las pruebas de laboratorio, que se manifiesta con una secuencia temporal plausible en relación con la administración del medicamento, y que no puede ser explicado por la enfermedad concurrente, ni por otros fármacos o sustancias. La respuesta a la supresión del fármaco (retirada) debe ser plausible clínicamente. El acontecimiento debe ser definitivo desde un punto de vista farmacológico o fenomenológico, utilizando, si es necesario, un procedimiento de re-exposición concluyente.
- **Probable:** Un acontecimiento clínico, incluyendo alteraciones en las pruebas de laboratorio, que se manifiesta con una secuencia temporal razonable en relación con la administración del medicamento, que es improbable que se atribuya a la enfermedad concurrente, ni a otros fármacos o sustancias, y que al retirar el fármaco se presenta una respuesta clínicamente razonable. No se requiere tener información sobre re-exposición para asignar esta definición.
- **Posible:** un acontecimiento clínico, incluyendo alteraciones en las pruebas de laboratorio, que se manifiesta con una secuencia temporal razonable en relación con la administración del medicamento, pero que puede ser explicado también por la enfermedad concurrente, o por otros fármacos o sustancias. La información respecto a la retirada del medicamento puede faltar o no estar clara.
- **Improbable:** Un acontecimiento clínico, incluyendo alteraciones en las pruebas de laboratorio, que se manifiesta con una secuencia temporal improbable en relación con la administración del medicamento, y que puede ser explicado de forma más plausible por la enfermedad concurrente, o por otros fármacos o sustancias.
- **Condicional/No clasificada:** un acontecimiento clínico, incluyendo alteraciones en las pruebas de laboratorio, notificado como una reacción adversa, de la que es imprescindible obtener más datos para poder hacer una evaluación apropiada, o los datos adicionales están bajo examen.
- **No evaluable/Inclasificable:** una notificación que sugiere una reacción adversa, pero que no puede ser juzgada debido a que la información es insuficiente o contradictoria, y que no puede ser verificada o completada en sus datos.

10.2. Indicadores hospitalarios:

10.2.1. Días de estancia hospitalaria

La estancia se determina en función al número de días transcurridos desde la hora de llegada del paciente al servicio de admisión y que formaliza su ingreso, hasta el día en que egresa del hospital, medido como:

- **Estancia baja:** Cuando el paciente permanece hospitalizado menos de 5 días.
- **Estancia media:** Cuando el paciente permanece en el hospital entre 5 y 10 días.
- **Estancia alta:** Cuando el paciente permanece en el hospital por más de 10 días.

10.2.2. Mortalidad:

Se estimó la probabilidad (%) de mortalidad intrahospitalaria mediante el score APACHE II. Tabla 6.

Tabla 6. SCORE APACHE II	
Puntos	% de Mortalidad
0-4	4
5-9	8
10-14	15
15-19	25
20-24	40
25-29	55
30-34	75
>34	85

La mortalidad se refiere al índice de defunciones producidas en los periodos de estudio. Se tipificó en vivo o defunción.

11. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Para las variables cuantitativas (edad, peso, talla, días de estancia, score apache II) se calcularán medias y desviaciones estándar y para las variables cualitativas (sexo, condición al egreso, adecuación de la prescripción, diagnósticos base, antifúngicos prescritos, errores de medicación), se calcularán en porcentajes y proporciones.

Para determinar la asociación entre la adecuación de la prescripción y morbilidad farmacoterapéutica, la mortalidad y los días de estancia hospitalaria se evaluará mediante una regresión logística binaria multivariada.

IX. RESULTADOS.

IX.1. ESTABLECER LOS CRITERIOS FARMACOTERAPÉUTICOS PARA LA EVALUACIÓN DE LA PRESCRIPCIÓN DE ANTIFÚNGICOS A TRAVÉS DE UN PANEL DE EXPERTOS.

El instrumento para la evaluación de la prescripción de antifúngicos se conformó en 3 fases. En la primera se determinaron 5 patógenos de interés por tipo de hongo, de acuerdo a la epidemiología local y a lo reportado en diferentes estudios sobre patógenos fúngicos de vigilancia (56, 57, 58). Se incluyeron 5 infecciones fúngicas invasivas de interés por tipo de hongo y sitio de infección (Aspergilosis (10 esquemas terapéuticos), Candidiasis (12 esquemas terapéuticos), Criptococosis (2 esquemas terapéuticos), Mucomicosis (2 esquemas terapéuticos) y Pneumonia por pneumocytis (2 esquemas terapéuticos) para un total de 28 esquemas terapéuticos a evaluar Tabla 7. Adicionalmente, se establecieron los criterios farmacoterapéuticos de acuerdo al tipo de hongo y sitio de infección, para lo cual se tomó como referencia las 3 principales guías de prescripción usadas por los infectólogos en el Instituto.

Tabla 7. Esquemas farmacoterapéuticos evaluados por tipo de infección.

Tipo de infección	Esquema terapéutico
Aspergilosis	Tratamiento empírico y presintomático Trasplante Pulmonar Invasiva SNC/Osteomielitis/Cutánea Endocarditis Infecciones otorrinolaringea (ENT) Aspergilosis pulmonar cavitario crónico Aspergilosis broncopulmonar alérgica Endoftalmitis y Queratitis Aspergiloma
Cándida	Candidemia en pacientes no neutropénicos (Profilaxis/Empírico) Candidemia en pacientes no neutropénicos (Terapia dirigida) Candidemia en pacientes neutropénicos Candidiasis crónica diseminada (hepatoesplénica) Candidiasis intraabdominal (Tratamiento empírico) Candidiasis intraabdominal (Terapia dirigida) Endocarditis por Cándida Cándida de dispositivos cardíacos implantables Artritis séptica y osteomielitis por Cándida Candidiasis del sistema nervioso central Cistitis por Cándida sintomática Candidiasis orofaríngea Candidiasis esofágica
Criptococos	Criptococosis VIH + (Meningitis-Terapia de Inducción) Criptococosis VIH + (Meningitis-Terapia de consolidación)
Mucormicosis	Mucormicosis (Tratamiento de primera elección) Mucormicosis (Terapia en progresión de la enfermedad)
Pneumocystis jirovecii	Enfermedad activa

Tipo de infección	Esquema terapéutico
	Prevención y profilaxis

En la segunda fase de trabajo, del instrumento de evaluación de la prescripción, se definió el panel de expertos para la revisión de dicho instrumento. El panel de expertos quedó conformado por 7 médicos infectólogos y un farmacéutico clínico con Maestría en Ciencias de la Salud y con experiencia en la gestión y manejo terapéutico de antifúngicos. Dicho panel de expertos realizó la primera ronda de revisión.

Con las observaciones recibidas de los expertos anteriores se dio paso a la tercera fase en la construcción del instrumento; este se corrigió considerando observaciones de los expertos del panel anterior. Este último contó con los esquemas farmacoterapéuticos unificados en función de las guías consideradas más pertinentes, del mismo modo se agregaron recomendaciones adicionales propuestas por los miembros del panel en la primera ronda de consultas, de las cuales se destacan las siguientes: a) relacionadas a la estructura del instrumento (indicando primero tipo de hongo, sitio de infección y esquemas farmacológicos); b) las relacionadas a los criterios clínicos para considerar el tratamiento como profiláctico en pacientes con riesgo de aspergilosis invasiva (trasplante de órganos, oncohematológicos, neutropenia); c) consideraciones terapéuticas cuando ninguna de las 3 guías hacían referencia alguna (monitorizar toxicidades en esquemas específicos, sugerencia de algunas pruebas diagnósticas, cuando iniciar el tratamiento antiviral tras terapia con AF, criterios clínicos de enfermedad severa en infección por *pneumocystis*); d) se especificó el esquema terapéutico por tipo de dispositivo cardíaco implantable (válvula nativa y protésica).

El instrumento corregido se envió al panel de 8 expertos. Tras estas adecuaciones la mayoría de los esquemas alcanzaron consensos mayores al 80% y solo un esquema terapéutico obtuvo un 62.5% de concordancia, por lo que se dio por aprobado el instrumento de evaluación. Los resultados de la primera y segunda ronda de evaluación se muestran en las tablas 8 y 9.

La tabla 8 muestra el resultado relacionado a la unificación de los tratamientos más pertinentes de cada guía de acuerdo al tipo de hongo y lugar de la infección, tratamiento de 1ra elección y alternativas, dosis, pauta posológica, vía de administración y duración del tratamiento. Como puede observarse 11 esquemas alcanzaron el 60% de concordancia, en 15 fueron de 80% y en 2 hubo 100% de concordancia entre los expertos que emitieron sus recomendaciones, lo que generó la creación de un nuevo documento con las diferentes guías unificadas.

Tabla 8. Evaluación de la unificación de los esquemas terapéuticos.

Infección Fúngica	Esquemas terapéuticos	Votación por expertos					¿Cuál de las tres recomendaciones considera más adecuada?			
		E1	E2	E3	E4	E5	Guía IDSA (1)	Guía Johns Hopkins (2)	Guía Sanford (3)	% de concordancia
ASPERGILOSIS	1	1	1	1	2	3	3	1	1	60
	2	2	2	2	2	3	0	4	1	80
	3	3	2	1	3	3	1	1	3	60
	4	1	2	2	3	2	1	3	1	60
	5	2	2	2	3	1	1	3	1	60
	6	2	2	2	3	2	0	4	1	80
	7	2	3	2	2	1	1	3	1	60
	8	3	3	2	1	3	1	1	3	60
	9	1	1	1	1	1	5	0	0	100
	10	1	1	1	1	3	4	0	1	80
CANDIDA	1	1	1	1	1	2	4	1	0	80
	2	3	3	1	3	3	1	0	4	80
	3	2	1	2	1	1	3	2	0	60
	4	2	2	2	3	3	0	3	2	60
	5	1	3	3	3	1	2	0	3	60
	6	3	3	2	3	3	0	1	4	80
	7	2	2	2	2	1	1	4	0	80
	8	2	2	2	1	2	1	4	0	80
	9	3	1	1	1	1	4	0	1	80
	10	3	1	1	1	1	4	0	1	80
	11	1	1	1	1	3	4	0	1	80
	12	1	1	1	1	3	4	0	1	80
CRIPTOCOCOS	1	2	2	2	1	2	1	4	0	80
	2	2	1	2	2	3	1	3	1	60
MUCORMUCOSIS	1	3	2	3	3	3	0	1	4	80
	2	3	3	3	1	1	2	0	3	60
PNEUMOCITYS	1	2	1	2	2	2	1	4	0	80
	2	1	1	1	1	1	5	0	0	100

En la tabla 9 se muestra el resultado de la segunda ronda de evaluación. Como puede observarse todos los esquemas terapéuticos propuestos alcanzaron una concordancia entre expertos mayor del 60%, por lo que se determinó la existencia de consenso entre los revisores quedando aprobado el instrumento para la evaluación de la adecuación de la prescripción de AF (anexo 1).

Tabla 9. Consenso para tratamiento antifúngico en la segunda ronda de evaluación.

Infección Fúngica	Esquemas terapéuticos	E1	E2	E3	E4	E5	E6	E7	E8	% Concordancia
ASPERGILOSIS	1	1	1	1	1	1	1	1	1	100
	2	1	1	1	1	1	1	0	1	87.5
	3	1	1	1	1	1	1	1	1	100
	4	1	1	1	1	1	1	1	1	100
	5	1	1	1	1	1	1	1	1	100
	6	1	1	1	1	1	1	1	1	100
	7	1	1	0	1	1	1	1	1	87.5
	8	1	1	0	1	1	1	0	0	62.5
	9	1	1	1	0	1	1	1	1	87.5
	10	1	1	1	0	1	1	1	1	87.5
CANDIDA	1	1	0	1	1	1	0	1	1	75
	2	1	1	1	1	1	0	1	1	87.5
	3	1	1	1	1	1	1	1	1	100
	4	1	1	1	0	1	1	1	1	87.5
	5	1	1	1	1	1	1	1	1	100
	6	1	1	1	1	1	1	1	1	100
	7	1	1	1	1	1	1	1	1	100
	8	1	1	1	1	1	1	1	1	100
	9	1	1	1	1	1	1	1	1	100
	10	1	1	1	1	1	1	1	1	100
	11	1	0	1	1	1	0	1	1	75
	12	1	1	1	1	1	1	1	1	100
CRIPTOCOCOS	1	1	1	1	1	1	1	1	0	87.5
	2	1	1	1	1	1	1	1	1	100
MUCORMUCOSIS	1	1	1	1	1	1	1	1	1	100
	2	1	1	1	1	1	1	1	1	100
PNEUMOCITYS	1	1	1	1	1	1	1	1	1	100
	2	1	1	1	1	1	0	1	1	87.5

IX.2. DETERMINACIÓN DE LA ADECUACIÓN DE LA PRESCRIPCIÓN A PARTIR DE LOS CRITERIOS ESTABLECIDOS Y AJUSTADO AL CUESTIONARIO DE VALERIO Y COLABORADORES.

De la revisión de historias clínicas, los resultados muestran que del año 2019 se revisaron 84 expedientes de pacientes con prescripción de AF; de estos, se evaluaron 124 líneas de prescripción, inferior a lo esperado dada la falta de información en el expediente clínico o que el tratamiento prescrito fue inferior a las 72 horas. Mientras que, del 2022 se revisaron 147 expedientes con evaluación de 288 líneas de prescripción. Ver en la tabla 10 sobre la caracterización real de expedientes incluidos en la revisión.

Tabla 10. Caracterización de expedientes incluidos en la revisión.

VARIABLES	2019	2022
Tamaño de muestra inicial	107 expedientes	147 expedientes
Líneas de prescripción revisadas	124 /84 expedientes	288 /147 expedientes

Los datos demográficos de la muestra estudiada pueden consultarse en la tabla 11. En ambos años de estudio la edad media estuvo comprendida entre 45 y 50 años, en 2019 el 73 % fueron hombres y 27% mujeres, en el año 2022 se observa un aumento del 8% en pacientes femenino con respecto a 2019 y de manera inversa sucede en el caso de pacientes masculinos para el año 2022 con una disminución del 8% en relación con el año 2019.

Tabla 11. Datos demográficos de los pacientes incluidos en el estudio en ambos años

Variabl e	Año 2019			Año 2022		
	Frecuencia (%)	Edad Medi a ± DE	Edad Mín– Máx	Frecuencia (%)	Edad Media ± DE	Edad Mín– Máx
Sexo	Femenino 23 (27%)/ Masculino 61 (73%)	45, ±15	20- 89	Femenino 51 (35%)/ Masculino 96 (65%)	50, ±18	18-87

La adecuación de la prescripción, a partir de los criterios establecidos y ajustados al cuestionario de Valerio y colaboradores, mostró que más del 50% de las prescripciones fueron no adecuadas. Ver figura 1.

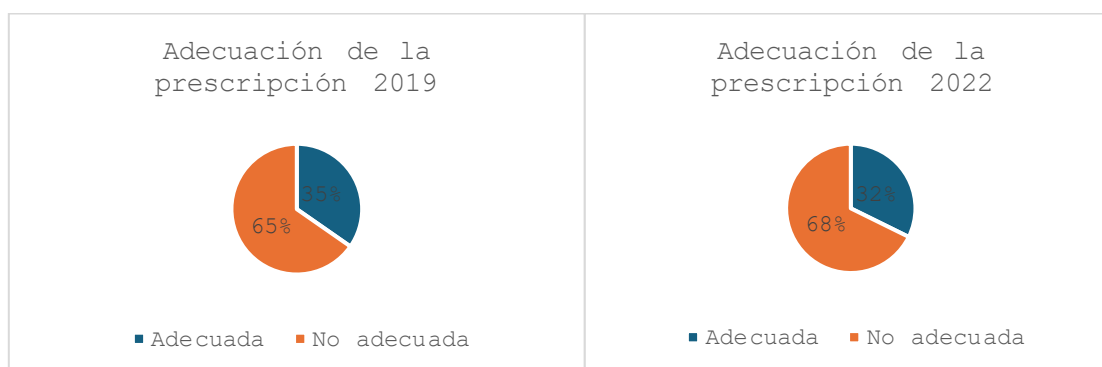


Figura 1. Adecuación de la prescripción de antifúngicos en los años 2019 y 2022.

En relación a la respuesta específica por pregunta del cuestionario de Valerio y colaboradores, en 4 de las 6 variables evaluadas, se observa que el porcentaje

obtenido en cada año presentó una ligera variación que osciló entre el 1% y 9%, como aspectos más relevantes en relación a la pregunta “¿El antifúngico cubre el hongo sospechoso y fue la primera opción según las guías (o por opinión de expertos)?”, en el 2019 el 77% de las prescripciones estuvieron apegadas a guías, sin embargo, en el 2022, tuvo un descenso del 19%. Y, sobre la pregunta ¿Fue la duración de la terapia correcta según las guías (o por opinión de expertos) ?, el 94% de las prescripciones evaluadas en el 2019 fueron adecuadas, por otra parte, se observa disminución al 85% de apego en 2022. Los resultados a cada variable pueden consultarse en la tabla 12.

Tabla 12. Caracterización de la evaluación de la prescripción acorde a preguntas del cuestionario de Valerio y colaboradores.

Cuestionario de Valerio para la evaluación de prescripción de antifúngico				Año 2019	Año 2022
Indicación	¿El paciente necesita el antifúngico?	Si		97%	97%
		No		3%	3%
Selección	¿El antifúngico cubre el hongo sospechoso y fue la primera opción según las guías (o por opinión de expertos)?	1ra opción		77%	58%
		Alternativa		10%	22%
		No cubre		14%	20%
Dosis	¿Fue la dosis correcta de acuerdo al peso del paciente, función renal, función hepática y la posible interacción con otros medicamentos?	Si		67%	68%
		No		33%	32%
Ajuste microbiológico	¿Se ajustó el antifúngico después de disponer de los resultados microbiológicos (identificación de microorganismos, pruebas de susceptibilidad antifúngico y pruebas indirectas)?	Si		90%	90%
		No		10%	10%
Vía de administración	¿Fue la ruta I.V cambiada a oral cuando fue posible?	Si		85%	94%
		No		15%	6%
Duración del tratamiento	¿Fue la duración de la terapia correcta según las guías (o por opinión de expertos)?	Si		94%	85%
		No		6%	15%

De los acontecimientos adversos identificados, en el 2019, 49 (88%) fueron prevenibles (errores de medicación) y 7 (13%) no prevenibles, en 2022 151 (95%) fueron prevenibles y 8 (5%) no prevenibles, estos últimos agrupados en las sospechas de reacciones adversas a medicamentos (SRAM).

Los errores de medicación detectados durante la revisión de la prescripción se detallan en la figura 2. La dosis menor a la recomendada representó el 48% del total de los EM en 2019, el medicamento no apropiado para la patología que se pretende

tratar con el 29% y frecuencia de administración inadecuada con 12% entre los más frecuentes. En el año 2022 el principal EM fue por medicamento no apropiado para la patología que se pretende tratar con 29%, la dosis menor de la recomendada represento el 21% seguido de la dosis mayor a la recomendada con 19% y duración menor a la recomendada con 16% entre los principales incidentes en la prescripción.

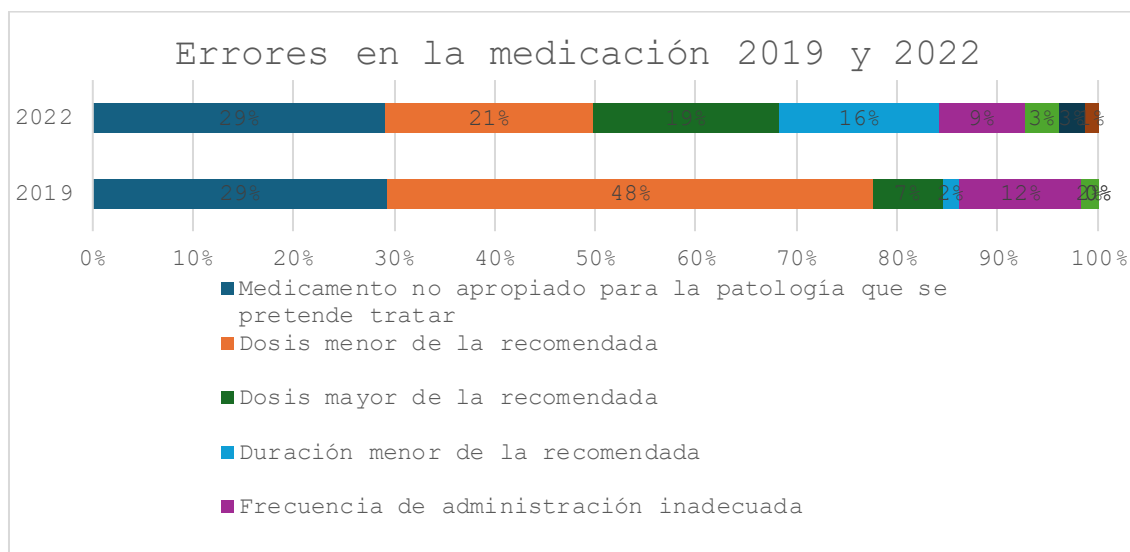


Figura 2. Errores en la medicación en los años 2019 y 2022.

Los resultados encontrados sobre morbilidad farmacoterapéutica, en la muestra estudiada, se muestran en la tabla 13. En el año 2019 se notificaron 7 Sospechas de Reacciones Adversas (RAM) asociadas al uso de los antimicrobianos. Anfotericina B deoxicolato fue el medicamento que presento el mayor número de reacciones, de los cuales el desequilibrio electrolítico (hipocalemia e hipomagnesemia) se presentó en 4 (57.1%) casos y rash cutáneo con 1 (14.2%). voriconazol fue asociado a falla renal en 1 (14.2%) caso e hipocalcemia 1(14.2%) por posaconazol.

En el año 2022 se presentaron 8 SRAM, anfotericina B deoxicolato fue el medicamento con más notificaciones, al cual se asoció fallo renal agudo en 4 (50%) casos, en segundo lugar, la neutropenia asociada a trimetoprim/sulfametoxazol con 2(25%), hipocalcemia con 1 (12.5%) caso por anfotericina b liposomal e hipertrigliceridemia 1 (12.5%) caso por isavuconazol.

Tablas 13. Descripción de sospechas de reacciones adversas a medicamentos 2019 y 2022.

<i>Medicamento</i>	<i>Año 2019</i>		<i>Medicamento</i>	<i>Año 2022</i>	
	<i>Frecuencia</i>	<i>SRAM</i>		<i>Frecuencia</i>	<i>SRAM</i>
ANFOTERICINA B	4 (57.1%)	Hipocalcemia, Hipomagnesemia	ANFOTERICINA B	4 (50%)	Fallo renal agudo
DEOXYCOLATO ANFOTERICINA B	1 (14.2%)	Rash cutáneo	DEOXYCOLATO TRIEMTOPRIM /SULFAMETOX AZOL	2 (25%)	Neutropenia
VORICONAZOL	1 (14.2%)	Fallo renal	ANFOTERICINA LIPOSOMAL	1 (13%)	Hipocalcemia
POSACONAZOL	1 (14.2%)	Hipocalcemia	ISAVUCONAZOL	1 (13%)	Hipertrigliceridemia
Total		7	Total		8

Se describe, seguidamente, la caracterización de la situación clínica de los pacientes en los expedientes revisados, como los diagnósticos (tabla 13), indicaciones terapéuticas (tabla 14) y los antimicrobianos prescritos (Figura 3).

Los diagnósticos de base que predominaron en la muestra de pacientes revisados fueron infección por VIH con 64 (52%), neumonía adquirida en la comunidad 14(11%) y choque séptico de origen pulmonar 7(6%) en el año 2019. En el año 2022, la infección por VIH fue de 102 (36%), neumonía adquirida en la comunidad 78(27%) y neumonía de origen nosocomial en tercer lugar con 16 (6%) casos.

Tabla 14. Diagnóstico clínico de base relacionado con la prescripción del AF en los expedientes revisados 2019 y 2022.

<i>Diagnóstico principal</i>	<i>Años 2019 (n=124)</i>		<i>Año 2022 (n=288)</i>	
	<i>Frecuencia</i>	<i>%</i>	<i>Frecuencia</i>	<i>%</i>
INFECCION POR VIH	64	52	102	36
NEUMONIA ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD	14	11	78	27
NEUMONÍA NOSOCOMIAL	0	0	16	6
CHOQUE SÉPTICO DE FOCO PULMONAR	7	6	13	5
ENFERMEDAD PULMONAR INTERSTICIAL	5	4	9	3
EMPIEMA	0	0	7	2
ENFERMEDAD CAVITARIA EN ESTUDIO	0	0	7	2
GRANULOMATOSIS CON POLIANGELITIS	0	0	5	2
INSUFICIENCIA RESPIRATORIA	5	4	5	2
ASPERGILOSIS INVASIVA	4	3	0	0
MUCORMICOSIS	0	0	4	1
ESTATUS POSTPAROCARDIACO	0	0	3	1

Diagnóstico principal	Años 2019 (n=124)		Año 2022 (n=288)	
LEUCEMIA AGUDA MIELOBLÁSTICA	0	0	3	1
MASA PULMONAR ESTUDIO	0	0	3	1
NEUMONÍA DEL PACIENTE INMUNOCOMPROMETIDO	3	2	3	1
BRONQUIECTASIAS EN ESTUDIO	3	2	0	0
ASPERGILOMA	3	2	0	0
CRIPTOCOCOSIS DISEMINADA	2	2	0	0
Otros	11	11	29	10

Las indicaciones terapéuticas que predominaron pueden consultarse en la tabla 15. Predominaron, en 2019, la *Pneumocystis Jirovecii* con 31 casos (25%), seguido de Aspergilosis probable con 22 (18%) e Infección por *Pneumocystis Jirovecii* con 21 (17%) pacientes. En el año 2022, las indicaciones de mayor frecuencia fueron por Aspergilosis probable con 74 (26%) casos, aspergilosis probada 35 (12%) y candidiasis del tracto digestivo 26 (9%) pacientes.

Tabla 15. Caracterización de la indicación terapéutica que motivó la prescripción del antifúngico.

Indicación	Año 2019		Año 2022	
	<i>Frecuencia</i>	<i>%</i>	<i>Frecuencia</i>	<i>%</i>
	<i>a</i>		<i>a</i>	
PNEUMOCYSTIS JIROVECII, NEUMONIA PROBABLE O COMPROBADA	52	42	65	23
ASPERGILOSIS POSIBLE/PROBABLE/PROBADA	35	28	109	38
CANDIDIASIS TRACTO DIGESTIVO	10	8	26	9
CANDIDEMIA PROBABLE	9	7	15	5
ASPERGILOMA	3	2	8	3
CANDIDIASIS PULMONAR	3	2	4	1
CRIPTOCOCOSIS DISEMINADA	3	2	7	2
MUCORMICOSIS PULMONAR	3	2	3	1
CANDIDEMIA	2	2	17	6
CANDIDURIA	2	2	5	2
CRIPTOCOCOSIS MENINGEA	1	1	9	3
MUCORMICOSIS PROBABLE	1	1	7	2
ASPERGILOSIS + PNEUMOCYSTIS JIROVECII NEUMONIA	0.0	0	3	1
CANDIDEMIA PULMONAR PROBABLE	0.0	0	1	0
CANDIDIASIS PULMONAR PROBABLE	0.0	0	2	1
CRIPTOCOCOSIS PROBABLE	0.0	0	3	1
MUCORMICOSIS+ ASPERGILOSIS	0.0	0	3	1
Total	124	100	288	100

Los antimicrobianos prescritos se describen en la figura 3. El trimetoprim con sulfametoxazol con uso dirigido a infección por *pneumocystis jirovecii* fue el más

usado con 41% en 2019 y 20% en 2022; seguido del fluconazol en ambos años. La frecuencia de prescripción del resto de los AF fue variable en 2022 con respecto a 2019.

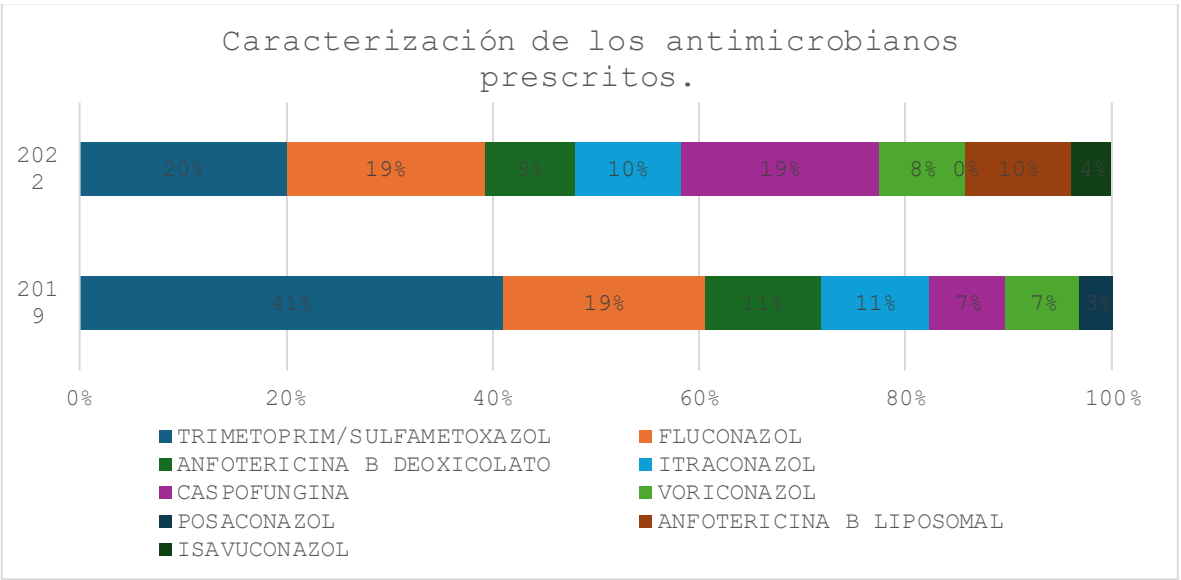


Figura 3. Caracterización de los antimicrobianos prescritos en los años 2019 y 2022.

IX.3. DETERMINACIÓN DE LA ASOCIACIÓN ENTRE LA ADECUACIÓN DE LA PRESCRIPCIÓN, LA MORBILIDAD FARMACOTERAPÉUTICA, MORTALIDAD Y DÍAS DE ESTANCIA HOSPITALARIA.

La caracterización del riesgo de mortalidad, dado por el score APACHE II, se muestra en la Tabla 16. En el 2019 el 15.6% de los pacientes presento un 8% de probabilidad de mortalidad y solo el 3.1% tuvo un 40% de mortalidad. Por otro lado, en el año 2022 el 26% presento 8% de mortalidad y otro 27% tuvo más de 40% mortalidad de acuerdo al score APACHE.

Tabla 16. Caracterización del riesgo de mortalidad dado por el score APACHE II.

SCORE APACHE II		Total año 2019		Total año 2022	
Puntos	% de Mortalidad	Frecuencia	%	Frecuencia	%
0-4	4	27	9.3	47	16.3
5-9	8	45	15.6	76	26.3
10-14	15	25	8.6	47	16.3
15-19	25	17	5.9	39	13.5
20-24	40	9	3.1	41	14.2
25-29	55	1	0.3	28	9.7
30-34	75	0	0	9	3.1

SCORE APACHE II		Total año 2019		Total año 2022	
>34	85	0	0	1	0.3

La condición al egreso se puede revisar a detalle en la tabla 17. En el 2019 el porcentaje de mortalidad al egreso se encontró en 16.6%, con un ligero aumento en el porcentaje de fallecidos para el periodo 2022 con 19.7%, en los expedientes revisados.

Tabla 17. Condición al egreso hospitalario de los pacientes revisados.

<i>Condición al egreso</i>	<i>Año 2019 (n = 84)</i>		<i>Año 2022 (n = 147)</i>	
	<i>Frecuencia</i>	<i>%</i>	<i>Frecuencia</i>	<i>%</i>
<i>Fallecidos</i>	14	16.6	29	19.7
<i>Recuperados</i>	70	83.4	118	80.3

La tabla 18, detalla la estancia hospitalaria, en ambos años se consideró alta; la mayoría de los pacientes permanecieron hospitalizados por más de 5 días en el año 2022 (91.8%), porcentaje más alto que en 2019 (88%).

Tabla 18. Días de estancia hospitalaria en los años 2019 y 2022

<i>Días de estancia</i>	<i>Año 2019</i>		<i>Año 2022</i>	
	<i>Frecuencia</i>	<i>%</i>	<i>Frecuencia</i>	<i>%</i>
<i>Baja</i>	1	1.1	3	2
<i>Media</i>	9	10.7	9	6.1
<i>Alta</i>	74	88	135	91.8
<i>Total</i>	<i>84</i>	<i>100</i>	<i>147</i>	<i>100</i>

Los resultados de la asociación entre la adecuación de la prescripción, la estancia hospitalaria, la gravedad (APACHE II) y otras variables con la mortalidad en la muestra estudiada, pueden consultarse en las tablas 19 y 20. Lo más relevante a considerar es que, a mayor puntaje APACHE II, hubo mayor mortalidad en la muestra de expedientes revisados.

Tabla 19. Asociación entre la adecuación de la prescripción, la estancia hospitalaria, la gravedad (APACHE), la mortalidad y otras variables 2019

Año 2019						
Variable	B	p (Sig.)	OR (Exp(B))	IC 95% Inferior	IC 95% Superior	Interpretación
Prescripción adecuada	0.526	0.348	1.692	0.564	5.075	No significativa. No cambia la mortalidad.
Días de estancia	-0.037	0.045	0.964	0.929	0.999	Significativa (débil). Cada día extra disminuye riesgo de muerte
Sexo	0.069	0.906	1.071	0.343	3.351	No significativo. No influye.
Edad	-0.012	0.527	0.988	0.952	1.026	No significativa. Edad no cambia la mortalidad.
APACHE	0.096	<0.001	1.101	1.049	1.155	Significativa y positiva, mayor puntaje mayor mortalidad

Tabla 20. Asociación entre la adecuación de la prescripción, la estancia hospitalaria, la gravedad (APACHE), la mortalidad y otras variables 2022

Año 2022						
Variable	B	p (Sig.)	OR (Exp(B))	IC 95% (Inferior)	IC 95% (Superior)	Interpretación
Adecuación prescripción	-	0.145	0.604	0.307	1.189	No significativa. No reduce mortalidad.
Edad	0.504	0.002	1.033	1.012	1.054	Significativa. Cada año aumenta el riesgo de muerte.
Sexo	0.128	0.710	1.137	0.578	2.237	No significativo. No influye en mortalidad.
APACHE score	0.049	<0.001	1.050	1.032	1.068	Significativa y positiva, mayor puntaje mayor mortalidad
Días de estancia	-	0.592	0.992	0.983	1.001	No significativo. Sin relación con mortalidad.
	0.008					

Otras variables como la adecuación de la prescripción, la edad, sexo y días de estancia no fueron de impacto para la mortalidad de los pacientes en el año 2019, en el año 2022.

X. DISCUSIÓN.

En cuanto al diseño de criterios para la evaluación de la adecuación de la prescripción de antifúngicos, a través de la revisión de las principales guías de prescripción utilizadas en el Instituto, se consolidó un instrumento con el objetivo de contar con una guía interna que fuera de referencia al profesional farmacéutico para la evaluación de la prescripción de antifúngicos.

En este instrumento o guía interna, los diferentes esquemas terapéuticos fueron estructurados siguiendo las recomendaciones de la OMS y la Red Internacional para el Uso Racional de Medicamentos (INRUD), que establecen los componentes básicos de la prescripción como la selección del fármaco (1ra elección o alternativos), la dosis, intervalo posológico, vía de administración y duración del tratamiento. Además, diversos estudios revisados incorporan a la evaluación el motivo de la indicación, el uso como tratamiento empírico, profiláctico o terapia dirigida en función al sitio de infección, microorganismo sospechado o detectado mediante pruebas microbiológicas específicas (59,60, 61, 62, 63), con base en estos criterios se estructuró el documento de evaluación y se procedió a las fases de consultas.

Para la evaluación del instrumento creado se estableció usar los fundamentos del método Delphi, dada su utilidad para solicitar la opinión de un panel de expertos sobre un tema relevante, resumir y presentar sus respuestas colectivas y repetir este proceso durante un número determinado de rondas (64, 65), en este sentido. La bibliografía consultada evidenció que los criterios para la elección de los expertos son muy diversos, e incluyen, por ejemplo, alto nivel educativo, formar parte de una red de investigación, años de experiencia/práctica clínica, ser autores de publicaciones por pares y pertenecer a una asociación internacional. Sin embargo, el término experto puede quedar sujeto a interpretación, dado que no hay directrices ni estándares actuales, para la selección del panel, los requisitos comúnmente aceptados incluyen: experiencia, conocimientos, disposición para participar, tiempo y habilidades de comunicación adecuada (64), siendo estos últimos criterios los considerados para la conformación del panel, con el fin de no reducir el número potencial de participantes.

Según la literatura revisada el número de participantes, al igual que en la definición de expertos, es variable y puede ser desde 4 hasta miles. Un estudio sugiere que 23 participantes proporcionan estabilidad en las respuestas tras varias rondas (66), sin embargo, otros estudios sugieren que en muestras de mayor tamaño tendrán resultados más estables. Otros autores informan que los paneles de expertos de gran tamaño pueden dificultar la recopilación y gestión de la información y sugieren números entre 8 y 23 participantes (64). En este sentido y, dadas las limitaciones de tiempo y presupuesto, se conformó un grupo de manera inicial de 5 expertos y 8 para la segunda ronda, quienes emitieron su voto en función a la guía que cada uno considero más adecuada para cada esquema terapéutico evaluado.

Respecto a las guías clínicas documentadas en el instrumento, se observó variabilidad en las recomendaciones sobre los tratamientos de cada una de las guías clínicas. Lo anterior coincide con lo reportado por un estudio que comparó diferentes guías terapéuticas desarrolladas por sociedades profesionales, entre ellas la de la Sociedad Estadounidense de Enfermedades Infecciosas (IDSA), la Guía Sanford de Terapia Antimicrobiana, desarrollada por un panel de expertos como herramienta comercial y guías generadas por hospitales; en este se evidenció una variabilidad sustancial en la estructura, el contenido y las recomendaciones (67).

Se observó que la elección de una u otra guía pudo estar influenciada por la familiaridad que tiene cada experto con la misma, siendo de preferencia las guías IDSA con un total global de 55 votos a favor para todos los esquemas terapéuticos propuestos. Esto se puede explicar debido a su rigor metodológico, frecuencia de actualización y sólido respaldo por la comunidad científica y de las instituciones de salud, así como el fácil acceso a las mismas.

Resulta interesante comparar algunos de los esquemas farmacoterapéuticos propuestos por las guías para las infecciones fúngicas invasivas. Por ejemplo, en la infección por *Candida* spp, se establecieron 12 diferentes esquemas terapéuticos, siendo de principal interés la candidemia (en pacientes neutropénicos y no neutropénicos) afección a la que se le atribuye una mortalidad de hasta un 30%. El pilar en el tratamiento en este tipo infección lo constituye el inicio temprano del AF; como de primera elección están las equinocandinas. En el resto de los esquemas, además de las candinas, el inicio puede ser con un azol pero dependerá de diferentes factores, como la exposición previa a estos medicamentos, sitio de infección, que el paciente este clínicamente estable así como susceptibilidad del hongo en función de los asilamientos y de acuerdo al tipo de especie (68, 69, 70, 71).

Para la infección por aspergilosis, la forma pulmonar invasiva resulta la de mayor interés, dada su elevada tasa de mortalidad reportada de hasta un 50% según refieren distintos estudios. El tratamiento de primera línea es a base de voriconazol sobre la anfotericina B, dado los numerosos efectos adversos que esta presenta. Un metaanálisis comparó triazoles de segunda generación vs anfotericina B deoxicolato y liposomal, en el cual se encontró una eficacia significativamente superior con voriconazol en comparación con la anfotericina B deoxicolato, pero similar a anfotericina B liposomal, por lo cual algunas guías la recomiendan como alternativa en pacientes que no son candidatos a inicio con voriconazol (72, 73, 74,75).

La mucormicosis es la tercera casusa de infección fúngica invasiva, después de la candidiasis y la aspergilosis. La mayoría de las recomendaciones se basan en consensos de expertos. Diferentes guías como la European Conference on Leukemia and Lymphoma (ECL-6) y la European Society of Clinical Microbiology

and Infectious diseases (ESCMID), coinciden en que el tratamiento de primera elección es con anfotericina B liposomal dado su mejor índice de terapéutico respecto a la presentación convencional, además ha mostrado tasas de mortalidad más bajas respecto a otros antifúngicos (76, 77, 78).

En el presente estudio se consideró la meningitis criptocócica asociada a VIH como IFI de interés, dada su frecuencia en el Instituto como centro de referencia de pacientes con VIH. En esta, el tratamiento recomendado en diferentes guías de práctica clínica es anfotericina B liposomal más fluocitocina con o sin fluconazol como terapia de inducción; como régimen alternativo anfotericina B deoxicolato más fluocitocina o fluconazol, así como fluconazol más fluocitocina por dos semanas. Se coincide en que, en la terapia de consolidación que el fluconazol es para terapia de primera línea e itraconazol como fármaco alternativo durante 1 año de tratamiento (79, 80).

Por último, el tratamiento de primera línea para la profilaxis o terapéutica para la infección por *Pneumocystis jirovecii* es variado dependiendo de la guía consultada (infección en pacientes con VIH, oncohematológicos o trasplantados). No obstante, los autores coinciden en que el régimen de elección es con trimetoprim/sulfatoxazol con variaciones en la dosis y/o frecuencia. Se tiene a bien mencionar que en todos los casos los tratamientos de primera línea y alternativos, del instrumento desarrollado, coinciden con los reportados en la literatura (81, 82).

Se tienen a bien mencionar que, en ambas rondas de evaluación del instrumento se logró un consenso mayor al 60%. Al respecto, lograr el 100% de acuerdo en todos los participantes suele ser difícil. Estudios donde se alcanzan consensos de 70 al 80% se consideran generalmente rigurosos; en casos de que se requieran extrema precisión se sugiere alcanzar consensos del 90 al 100%. Se acota que el consenso puede variar de >50 al 100% (64).

Estudios internacionales documentan que, entre el 20% y el 50% de las prescripciones de antimicrobianos, en el paciente hospitalizado, son inapropiadas o innecesarias y que es frecuente la no adherencia a guías de práctica clínica, el uso de antimicrobianos con un espectro más amplio del necesitado y la duración excesiva de tratamientos. (83)

El desarrollo de instrumentos para guiar la prescripción y monitorización de antifúngicos a nivel hospitalario, se considera fundamental para optimizar el tratamiento de las infecciones fúngicas, dentro de un programa de uso racional de antimicrobianos. Considérese que, a estas afecciones suele asociarse una alta morbilidad y mortalidad, especialmente en pacientes inmunocomprometidos o críticos. La diversidad de patógenos, la variabilidad en patrones de resistencia y las diferencias farmacocinéticas entre antifúngicos, hacen que la toma de decisiones clínicas sea compleja. Contar con lineamientos específicos facilita la selección adecuada del fármaco, la dosis y la duración del tratamiento, garantizando intervenciones más efectivas y oportunas (89).

Por otra parte, las guías contribuyen a un uso más racional de estos medicamentos, lo que ayuda a prevenir el desarrollo de resistencia fúngica, un problema creciente a nivel mundial. También permiten la estandarización de prácticas entre servicios y profesionales, reduciendo la variabilidad clínica y mejorando la seguridad del paciente. Al integrar evidencia actualizada y recomendaciones de expertos, las guías fortalecen la calidad de la atención hospitalaria y optimizan el uso de recursos sanitarios ya que pueden guiar el proceso de suministro de los medicamentos (selección, adquisición, distribución, almacenamiento y uso de los antifúngicos) favoreciendo resultados clínicos más favorables y sostenibles (90).

En los datos demográficos se encontró que en ambos años de estudio, el mayor porcentaje de la muestra estuvo conformado por pacientes masculinos con un 73% en 2019 y 65% en 2022 y una media de edad de 45 a 50 años, en 3 estudios que evalúan la efectividad en programas para la optimización de AF, se encontró que la edad media iba de 56 a 59 años, en lo que respecta al sexo, el mayor porcentaje (54% al 78%) estuvo conformado por pacientes masculinos y es similar a lo reportado en el presente estudio (107,108, 109), si bien la edad referida en los estudios consultados es más alta, esto se puede explicar dado que se realizaron en países europeos, según datos del sitio Eurostat que recopila datos de la Unión Europea, este refiere que la media de edad es de 44.7 años y cerca del 21.6% tiene 65 años o más, según datos publicados por el Instituto Nacional de las Personas Adultas Mayores, en México el 12.8% de la población es adulto mayor, la edad media en el país es 30.5 años (110, 111).

Por otra parte, los datos del Centro Nacional para la Prevención y el Control del VIH/SIDA (CENSIDA), México tiene un registro acumulado de pacientes con VIH del año 1983 al 2023 de 296848 (82%) hombres y 63488 (17%) mujeres con una incidencia por rango de edad de 20 a 44 años, de manera similar el Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI) , refiere que durante el 2021 se registraron 4662 decesos, de los cuales 3 896 (83.6 %) correspondieron a hombres y 766 (16.4 %), a mujeres con un rango de edad de 30 a 59 años, el principal diagnósticos de base en ambos periodos del estudio, fue la infección por VIH, lo cual contrasto con los datos demográficos del estudio, dado que el INER es un centro de referencia en atención a pacientes con VIH (100, 101).

Los criterios para la evaluación de la adecuación en la prescripción de AF difieren de un estudio a otro. En el presente estudio del INER, se utilizó un sistema de puntuación que evalúa la terapia AF en función de la indicación para estandarizar las evaluaciones. Se estructuraron, en el instrumento, criterios como la selección del agente antifúngico, dosis, vía de administración, ajuste de la terapia según los resultados microbiológicos, vía de administración y duración de la terapia. Si bien esta metodología de evaluación de idoneidad de la prescripción difiere a la de otros estudios, coincide en criterios como la indicación terapéutica, dosis y duración del tratamiento para determinar la adecuación en la prescripción. (45, 5, 85).

La adecuación de la prescripción mostró que, en ambos años de estudio, más del 60% de estas se consideran inadecuadas. Este resultado es similar a lo mostrado por un estudio que evaluó la idoneidad en el uso de antimicrobianos en hospitales españoles, el cual mostró que solo el 34% de las prescripciones se consideraron adecuadas (84). Si bien el estudio no es exclusivo de evaluación del uso de AF, muestra un panorama general del uso inadecuado en este grupo de medicamentos.

Por otra parte, el estudio de Valerio et al. (5), mostró inadecuación en el 45% de los AF revisados, y Kara et al, informaron que, en el primer periodo de evaluación del estudio, el 69.5% de las prescripciones evaluadas presentaron una inadecuación en las variables revisadas (49). Por su parte, Leung et al y Aldrees et al, reportaron inadecuación en las prescripción AF del 61% al 72.3%, similar a los resultados del estudio INER; Kara et al y Aldrees et al, en ambos estudios se refieren que la indicación del AF fue adecuada en el 93% al 95.2% de los casos, la elección del fármaco fue variada y se reportó adecuación del 76.5% a un 91.4% respectivamente, en lo que respecta a la dosis, se refiere idoneidad que oscila entre el 59% y 70,6%, por último la duración del tratamiento fue adecuada en un 64% y 82% (45, 48). Esto contrasta con lo encontrado en el presente estudio, donde la indicación del AF fue adecuada en el 97% en ambos años y la dosis fue adecuada en un 67% a 68%.

El presente estudio mostró que, en el 2022, sólo el 58% de las prescripciones el AF seleccionado fue el de primera elección y en el 85% la duración del tratamiento fue adecuada -acorde al instrumento de evaluación elaborado al efecto y utilizado para la revisión-, cuando se esperarían mejores resultados al contar con un mayor número de infectólogos en la institución, con respecto al período 2019. Al respecto se llama la atención sobre la pandemia COVID-19 aun activa, periodo con alta influencia en las estadísticas hospitalarias en una institución como el INER, el cual sufrió una transformación en todas sus camas de hospitalización para la atención de casos con infección respiratoria grave por este y otros virus respiratorios. En dicho período ya se describe el uso excesivo de antimicrobianos durante esta pandemia, así como un aumento en los días de estancia hospitalaria, sobre todo en el primer año ante la incertidumbre del tratamiento a los pacientes graves (86).

En relación a la variable que evalúa la vía de administración, se observó un aumento en la adecuación del 9% en el año 2022, esto podría relacionarse con la gravedad de los pacientes ingresados en dicho periodo (pandemia COVID-19) y derivado de la situación clínica que descarta el cambio de vía asociado a inestabilidad hemodinámica, motivando que esta variable se evaluara como adecuada, esto en concordancia a lo referido en las diferentes recomendaciones para la terapia secuencial de medicamentos (91, 92, 93).

En la actualidad, sólo se recomienda el uso de antibióticos cuando exista evidencia clínica y/o microbiológica de una infección bacteriana asociada a la neumonía por SARS-CoV-2 y deben considerarse esquemas cortos de tratamiento, por lo que se espera mejores resultados en los años siguientes, lo que quedaría como recomendación a revisar por el presente estudio.

Valerio et al, informó de una media de duración de tratamiento de 14 días, mientras que Kara et al reporta una media de 13-14 días, comportamiento similar a lo encontrado en nuestro estudio, con una media de 12 a 15 días. Con respecto a los AF prescritos y los días de tratamiento de estos, el patrón de uso de AF en el INER podría ser más intensivo que en otras instituciones de salud. Considérese que este instituto es centro nacional de referencia para la atención de afecciones respiratorias por lo que podrían contar con menor frecuencia en otras instituciones, tal es el caso de las infecciones por *Neumocistis jirovecii*, *criptococosis* o *mucormicosis* (5, 49).

Los principales acontecimientos adversos prevenibles para 2019 y 2022 fueron relacionados a la dosis del medicamento y a la selección del medicamento, esto relaciona directamente con las variables de selección del medicamento y dosis, esta última se tipificó como: dosis mayor, dosis menor a la recomendada y/o frecuencia de administración inadecuada, de tal modo que una misma prescripción pudo presentar uno o más errores de medicación. Si bien los estudios encontrados no tipifican los acontecimientos adversos, si podemos estimar el porcentaje de errores derivado del no cumplimiento en uno o más ítems del cuestionario usado, estos refieren inadecuación en la dosis del 23% al 60% y en la selección del 9% al 30% (48, 49, 51). Los errores de medicación más frecuentes, según lo referido en dos distintos estudios se dan en la prescripción, con una incidencia del 60% al 63.65% (94, 95), contrasta con lo encontrado en el presente estudio de hasta el 68% de inadecuación en la prescripción.

Los acontecimientos adversos no prevenibles, tuvieron una prevalencia del 5.4% al 8.3% en los años de estudio, se refiere en la literatura que estos pueden variar desde un 2% a un 11% en los pacientes hospitalizados y estar asociados a factores como la edad, sexo y condición clínica del paciente (96, 97, 98).

De las 15 SRAM presentadas en 2019 y 2022, el 66% fue asociado al uso de polienos. La toxicidad en este grupo de medicamentos se debe a que interactúa con el colesterol de las membranas celulares humanas que favorece la aparición de eventos adversos. Se describe en la bibliografía que cerca del 80% de los pacientes puede desarrollar efectos relacionados con infusión o nefrotoxicidad, además comúnmente se puede presentar hipopotasemia, hipomagnesemia, hipocalcemia y anafilaxia. Por otro lado, se describe un mejor perfil de seguridad en las formulaciones lipídicas (liposomal) en comparación con la presentación convencional (deoxicolato).

Los factores relacionados con la aparición de reacciones adversas son variables como la edad avanzada (más de 65 años), dosis acumulada de 3 a 5 g se vinculan a mayor toxicidad, el uso concomitante de medicamentos nefrotóxicos, como los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), vancomicina, medicamentos vasopresores y la furosemida, estado de inmunosupresión farmacológica, terapias prolongadas, condición crítica (SOFA mayor a 3) y

desconocimiento de las características farmacológicas del medicamento por parte del prescriptor (102, 103).

La edad promedio de los pacientes en los se presentaron las distintas SRAM fue de 50 años en 2019 y 47 años en 2022, 3 pacientes presentaban un porcentaje de mortalidad del 40% por el score APACHE II y dos pacientes presentaban fallo renal, estos factores pudieron condicionar o aumentar los eventos adversos que se observaron cómo es la presencia del fallo renal agudo, el probable daño tubular con pérdida de electrolitos (hipocalcemia, hipomagnesemia, hiponatremia), en este sentido las SRAM recibieron clasificación como posible y probable. Ninguna, en ambos años, se consideró de naturaleza grave.

En ambos años del estudio, el diagnóstico base, que predominó fue el asociado a infección por VIH, neumonía adquirida en la comunidad, choque séptico de foco pulmonar y la neumonía nosocomial. Según la European Organization for Research and Treatment of Cancer/Mycoses Study Group (EORTC/MSG), los principales factores de riesgo para IFI son; la presencia de neutropenia, uso prolongado de corticosteroides, uso de antibióticos de amplio espectro, VIH, fiebre que no remite tras el uso de antibióticos (104); dichos factores se pueden presentar en este grupo de pacientes, lo que pudiera condicionar el uso de AF durante su estancia hospitalaria, así como la gravedad al ingreso.

En cuanto a las indicaciones terapéuticas para los antifúngicos, en 2019 predominó la infección por *Pneumocystis Jirovecii*, probable y probada, característico del INER como centro de referencia del paciente VIH (en concordancia con lo registrado como diagnóstico base de los expedientes revisados), esperado en una institución de referencia de la atención de pacientes con VIH.

La *Pneumocystis Jirovecii* es una de las infecciones oportunistas que define con mayor frecuencia al síndrome de inmunodeficiencia adquirida y justifica el uso mayor de trimetoprim/sulfametoxazol en ambos periodos (87). Sin embargo, en 2022 además de la infección por VIH, se genera un aumento de ingresos de pacientes con diagnóstico base de neumonía adquirida en la comunidad, el patrón de infecciones cambia con la detonación de la pandemia COVID-19, periodo en el que predominó la infección por aspergilosis (Posible y probada), como coinfección en COVID-19 de alta prevalencia durante esta pandemia en el INER.

Se demostró que durante el periodo de la pandemia hubo un incremento creciente de casos con infección por aspergilosis. De estos, uno de cada 10 individuos pudo verse afectado por un microorganismo multirresistente, justificando mayor uso de caspofungina (19%) en 2022. En ambos años el fluconazol presentó un comportamiento similar siendo el segundo AF de más uso después del trimetoprim/sulfametoxazol (88). Sin embargo, en tres estudios que evalúan el uso de AF se encontró, al fluconazol como el AF más usado con porcentajes que van del 42% al 80%, seguido de la caspofungina con 15% 25%, porcentajes similares al hallado en nuestro estudio. Sin embargo, al no evaluar la infección por

Pneumocystis Jirovecii se imposibilita hacer la comparación directa específicamente para este medicamento (49, 51, 85).

En cuanto a la estancia hospitalaria esta se consideró alta, para el año 2022, en 91.8% de los casos. Un estudio refiere que los días de estancia hospitalaria en pacientes con VIH varían desde 4 hasta 15 días. Por otra parte, se refiere en un estudio que los días de estancia en un paciente con infección con COVID-19 va de 7.6 a 10.3 días, si este está entubado. Esto podría explicar el aumento en el porcentaje en la estancia para el año 2022, sumado a que el diagnóstico base en ambos años fue la infección por VIH (105,106).

El egreso hospitalario mostró un comportamiento similar en ambos años, con un aumento del 3.1% durante el 2022. Este estaría relacionado con el porcentaje de mortalidad APACHE II, el cual mostro de manera general que el 27.3% de los pacientes tuvieron de un 40% hasta un 85% de mortalidad de acuerdo al score. Mientras que en 2019 solo el 3.4% presento de un 40% a 55% de porcentaje de mortalidad.

En ambos periodos de estudio, no se encontró relación entre la mortalidad, la adecuación de la prescripción ó sexo y días de estancia. El APACHE II mostró una significancia estadística con relación a la mortalidad, tanto para 2019 como 2022, el principal predictor de mortalidad, a mayor puntuación mayor riesgo de fallecer. Un estudio evaluó la mortalidad, en el cual un total de tres pacientes (6,2%) tuvieron una puntuación de comorbilidad grave y una puntuación SOFA superior al 40–50%, lo que resultó en la muerte como resultado, en este sentido no se asoció a la prescripción inadecuado de AF (85). Otro estudio evaluó la mortalidad a los 30 días en los 3 periodos evaluados, sin encontrar un cambio significativo (19%, 15,6% y 27,5%; $P = 0,050$) (49). De manera similar, otro estudio midió el impacto de programa de administración antifúngicos sobre el uso, consumo y costos de adquisición y sobre resultados clínicos (mortalidad hospitalaria, duración de la estadía hospitalaria), la mortalidad hospitalaria por todas las causas se mantuvo estable durante el período pre y post intervención (99).

El comportamiento en la mortalidad fue similar a los estudios anteriormente referidos, lo que sugiere que la gravedad clínica, en función a los puntos APACHE II, es el factor con mayor peso predictivo. En concordancia con lo descrito para 2022, sobre casos más graves con la pandemia COVID-19, los grados de la escala de riesgo de mortalidad (APACHE II) fueron superiores para este período, así como mayor tasa de mortalidad en los casos incluidos en esta investigación en ese período.

Es importante mencionar que como en toda investigación, hubo limitaciones que se mencionan con el objetivo de proyectar otras más controladas. Por ejemplo, que la evaluación de la idoneidad de la prescripción ha sido revisada hasta el momento por una sola persona. Asimismo, el estudio no se concluyó para todos los años previstos. Adicionalmente, al ser un estudio retrospectivo realizado en expedientes

clínicos cerrados, hubo falta de información clínica o la documentación era insuficiente en algunos casos, lo que pudo ocasionar confusión en los resultados e influir en las conclusiones. Por último, la pandemia COVID-19 ocasiono un aumento en los ingresos hospitalarios, los días de estancias, morbilidad y mortalidad.

Como colofón del presente estudio podemos agregar que, los resultados obtenidos son fundamentales para la comprensión de cómo se han estado usando los antifúngicos en la práctica clínica en el INER. Los resultados del estudio permitieron identificar que la tendencia en la prescripción es inadecuada, relacionado en mayor medida a indicación, ajuste microbiológico y duración del tratamiento. Lo anterior muestra que los estudios de utilización de medicamentos, particularmente los centrados en los patrones de prescripción, cobran especial importancia porque facilitan la detección de prácticas inadecuadas, como el uso empírico prolongado o la prescripción de antifúngicos de amplio espectro sin justificación microbiológica, factores que contribuyen al incremento de costos y a la aparición de efectos adversos.

Asimismo, los estudios de prescripción de antifúngicos son esenciales para fortalecer los programas de optimización del uso de antimicrobianos (PROA) dentro de los hospitales. Al proporcionar información detallada y contextualizada sobre cómo se están utilizando estos medicamentos, permiten diseñar intervenciones focalizadas que mejoren la calidad de la atención y reduzcan la selección de cepas resistentes, un problema creciente en infecciones fúngicas invasivas. Estos estudios sirven también como herramienta para evaluar el impacto de las guías clínicas, las políticas institucionales y las estrategias educativas, fomentando un uso más racional y seguro de los antifúngicos en beneficio de los pacientes y de la salud pública.

XI. CONCLUSIONES.

- Se generó un instrumento con criterios farmacoterapéuticos a través de un panel de expertos, para la evaluación de la prescripción de antifúngicos en los años 2019 y 2022 que puede ser eficaz para las auditorías terapéuticas que serán requeridas dentro del programa de optimización del uso de los AF.
- Se presentan resultados preliminares, que constituyen un diagnóstico situacional sobre la adecuación de la prescripción de AF, los cuales muestran una proporción mayor de deficiencias en el año 2022, derivado probablemente del uso más intensivo de estos en pacientes graves con infección COVID-19.
- La relación adecuación de la prescripción y gravedad (dado por el APACHE II), mostró mayor mortalidad en la muestra de expedientes con mayor valor del score para ambos años. Sin embargo, esta información aún no es concluyente dado que se requiere la búsqueda y revisión de información de expedientes que aún no han sido revisados o no encontrados.

XII. RECOMENDACIONES.

- Se requiere concluir la revisión de casos faltantes y años correspondientes a período pos-pandemia, en los que podría ser más evidente la aplicación de una serie de medidas para mejorar el tratamiento de las enfermedades infecciosas en crecimiento en el Instituto, como centro nacional de referencia de enfermedades respiratorias.
- La contratación de un mayor número de médicos infectólogos, la apertura de una residencia médica en infectología y la integración de las actividades de farmacia clínica a programas institucionales como el de uso racional de antimicrobianos.

XIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

1. Martín, A., Soler-Palacín, P., Español, T., Dapena, J. L., Urrutia, E., Navarro, M., Alvez, F., Figueras, C., & Grupo de Estudio de la Infección Fúngica Invasiva de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica (SEIP). (2010). Documento de consenso de la Sociedad de Infectología Pediátrica sobre el tratamiento de la infección fúngica basado en la respuesta inmunológica. *Anales de pediatría* (Barcelona, Spain: 2003), 73(6), 362.e1-8. <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2010.04.016>
2. Tinoco-Solórzano, Amílcar, Ortiz Ruiz, Guillermo, Montelongo, Felipe de Jesús, Granda Luna, Ignacio, Quispe Cornejo, Armin, & Quispe-Montero, Maricela. (2022). Características de la infección fúngica invasiva en los pacientes críticos de la altitud con shock séptico. *Revista del Cuerpo Médico Hospital Nacional Almanzor Aguinaga Asenjo*, 15(4), e1697. Epub 28 de enero de 2023. <https://doi.org/10.35434/rcmhnaaa.2022.154.1697>
3. Programas de optimización de los antimicrobianos en instituciones sanitarias de los países de ingresos bajos y medianos. Manual práctico de la OMS [Antimicrobial stewardship programmes in health-care facilities in low- and middle-income countries. A WHO practical toolkit]. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2020. Licencia: CC BY-NC-SA 3.0 IGO
4. DOF. ACUERDO que modifica el Anexo Único del diverso por el que se declara la obligatoriedad de la Estrategia Nacional de Acción contra la Resistencia a los Antimicrobianos, publicado el 5 de junio de 2018. 09 noviembre 2022. Disponible en: https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/920306/ANEXO_6_DOF_A_CUERDO_Obligatoriedad_ENARAM.pdf.
5. Valerio-Minero M. (2016). Implementación de un programa para el control del uso de antifúngicos en un hospital general universitario ("Antifungal stewardship"). Madrid: Universidad Complutense de Madrid
6. Takeda, K., Suzuki, J., Watanabe, A., Arai, T., Koiwa, T., Shinfuku, K., Narumoto, O., Kawashima, M., Fukami, T., Tamura, A., Nagai, H., Matsui, H., & Kamei, K. (2021). High detection rate of azole-resistant *Aspergillus fumigatus* after treatment with azole antifungal drugs among patients with chronic pulmonary aspergillosis in a single hospital setting with low azole resistance. *Medical mycology*, 59(4), 327–334. <https://doi.org/10.1093/mmy/myaa052>
7. Mearin, F., Guarner, F., & Verdú, E. (2009). Mecanismos de resistencia a la terapéutica antifúngica. *Gastroenterología y hepatología*, 32 Suppl 1, 1–14. [https://doi.org/10.1016/S0210-5705\(09\)71003-9](https://doi.org/10.1016/S0210-5705(09)71003-9)
8. Lee, Y., Robbins, N. & Cowen, L.E. Molecular mechanisms governing antifungal drug resistance. *npj Antimicrob Resist* 1, 5 (2023). <https://doi.org/10.1038/s44259-023-00007-2>
9. Mayr, A., & Lass-Flörl, C. (2011). Epidemiology and antifungal resistance in invasive Aspergillosis according to primary disease: review of the

- literature. *European journal of medical research*, 16(4), 153–157.
<https://doi.org/10.1186/2047-783x-16-4-153>
10. Takeda, K., Suzuki, J., Watanabe, A., Arai, T., Koiwa, T., Shinfuku, K., Narumoto, O., Kawashima, M., Fukami, T., Tamura, A., Nagai, H., Matsui, H., & Kamei, K. (2021). High detection rate of azole-resistant *Aspergillus fumigatus* after treatment with azole antifungal drugs among patients with chronic pulmonary aspergillosis in a single hospital setting with low azole resistance. *Medical mycology*, 59(4), 327–334.
<https://doi.org/10.1093/mmy/myaa052>
 11. Centers for Disease Control and Prevention (2024). Antimicrobial-resistant *Aspergillus*. *Aspergillosis*. Disponible en: https://www.cdc.gov/aspergillosis/php/guidance/?CDC_AAref_Val=https://www.cdc.gov/fungal/diseases/aspergillosis/antifungal-resistant.html
 12. Wiederhold N. P. (2017). Antifungal resistance: current trends and future strategies to combat. *Infection and drug resistance*, 10, 249–259.
<https://doi.org/10.2147/IDR.S124918>
 13. Gonzalez-Lara, M. F., Roman-Montes, C. M., Diaz-Lomeli, P., Rangel-Cordero, A., Valenzuela, M. O., Ponce-de-Leon, A., Sifuentes-Osornio, J., Ostrosky-Zeichner, L., & Martinez-Gamboa, A. (2019). Azole resistance and cyp51A mutation screening in *Aspergillus fumigatus* in Mexico. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*, 74(7), 2047–2050.
<https://doi.org/10.1093/jac/dkz121>
 14. Manzano-Gayosso, P., Méndez-Tovar, L. J., Hernandez-hernandez, F., & López-Martínez, R. (2008). La resistencia a los antifúngicos: un problema emergente en México. *Gaceta medica de Mexico*, 144(1), 23–26.
<https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=4362618>
 15. Méndez-Tovar, L. J., Rodríguez-Sánchez, J. F., Manzano-Gayosso, P., Hernández-Hernández, F., Blancas-Valencia, J. M., & Silva-González, I. (2019). Candidiasis esofágica en pacientes de un hospital de especialidades. *Revista medica del Instituto Mexicano del Seguro Social*, 57(2), 74–81.
https://revistamedica.imss.gob.mx/index.php/revista_medica/article/view/1698
 16. Vera-Carrasco, O. (2019). Normas y estrategias para el uso racional de antibióticos. *Cuadernos Hospital de Clínicas*, 60(1), 55-63. Recuperado en 12 de noviembre de 2025, de: http://www.scielo.org.bo/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1652-67762019000100009&lng=es&tlng=es.
 17. Ayats, J., Martín-Mazuelos, E., Pemán, J., Quindós, G., Sánchez, F., García-Rodríguez, J., Guarro, J., Guinea, J., Linares, M. J., Pontón, J., Rodríguez-Tudela, J. L., Cuenca-Estrella, M., & Grupo de Estudio de Micología Médica de la SEIMC (GEMICOMED). (2011). Recomendaciones sobre el diagnóstico de la enfermedad fúngica invasora de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC). Actualización

2010. Enfermedades infecciosas y microbiología clínica, 29(1), 39.e1-15. <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2010.08.005>
18. Fabien, L., Foroni, L., Brion, J.-P., Maubon, D., Stahl, J.-P., & Pavese, P. (2014). Évaluation de la prescription des antifongiques dans un centre hospitalier universitaire : encore trop de prescriptions inadaptées malgré des actions de formation. *Presse medicale* (Paris, France: 1983), 43(9), e241-50. <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2013.11.029>
19. Ramos, A., Pérez-Velilla, C., Asensio, A., Ruiz-Antorán, B., Folguera, C., Cantero, M., Orden, B., & Muñoz, E. (2015). Antifungal stewardship in a tertiary hospital. *Revista iberoamericana de micología*, 32(4), 209–213. <https://doi.org/10.1016/j.riam.2014.11.006>
20. González-Lara, M. F., Torres-González, P., Cornejo-Juárez, P., Velázquez-Acosta, C., Martínez-Gamboa, A., Rangel-Cordero, A., Bobadilla-Del-Valle, M., Ostrosky-Zeichner, L., Ponce-de-León, A., & Sifuentes-Osornio, J. (2017). Impact of inappropriate antifungal therapy according to current susceptibility breakpoints on *Candida* bloodstream infection mortality, a retrospective analysis. *BMC infectious diseases*, 17(1), 753. <https://doi.org/10.1186/s12879-017-2846-2>
21. Poulat, C., Nivoix, Y., Launoy, A., Lutun, P., Bachellier, P., Rohr, S., Woehl, M.-L., Levêque, D., Bru, V., Herbrecht, R., & Gourieux, B. (2017). Assessment of high-priced systemic antifungal prescriptions. *Medecine et Maladies Infectieuses*, 47(6), 382–388. <https://doi.org/10.1016/j.medmal.2017.03.004>
22. Pachón, J., Cisneros, J. M., Collado-Romacho, A. R., Lomas-Cabezas, J. M., Lozano de León-Naranjo, F., Parra-Ruiz, J., Rivero-Román, A., & Sociedad Andaluza de Enfermedades Infecciosas. (2006). Tratamiento de las infecciones fúngicas invasoras. *Enfermedades infecciosas y microbiología clínica*, 24(4), 254–263. [https://doi.org/10.1016/s0213-005x\(06\)73772-7](https://doi.org/10.1016/s0213-005x(06)73772-7)
23. Rey Sánchez, MD. D, Bernal Vaca, MD. L, Linares Linares, Bact. MY, Parra Giraldo, Bact. CM, Garzón Erazo, MD. JR, Valderrama Beltrán, MD. SL, et al. Infección fúngica invasiva en pacientes inmunosuprimidos atendidos en un hospital de tercer nivel. *rev. colomb. neumol.* [Internet]. 2016 Mar. 30 [cited 2025 Mar. 20];28(1):10-6. Disponible en: <https://doi.org/10.30789/rcneumologia.v28.n1.2016.159>
24. Silva, J. T., Ruiz-Camps, I., & Aguado, J. M. (2021). Evolución de la infección fúngica invasora en los últimos 30 años. *Revista iberoamericana de micología*, 38(2), 47–51. <https://doi.org/10.1016/j.riam.2021.03.003>
25. Vallejo J.C, Ruiz-Camps I, (2012), Infección fúngica invasora en los pacientes hematológicos. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 30(9):572–579. DOI: 10.1016/j.eimc.2012.08.003.
26. Bongomin, Felix, Sara Gago, Rita O. Oladele, and David W. Denning. (2017). "Global and Multi-National Prevalence of Fungal Diseases—Estimate Precision" *Journal of Fungi* 3, no. 4: 57. <https://doi.org/10.3390/jof3040057>

27. Lagos Peña M. (2019) Efecto de un programa de uso racional en la calidad de prescripción de antifúngicos, Chile. Universidad de Chile.
28. Corzo-León, D.E., Armstrong-James, D. and Denning, D.W. (2015), Burden of serious fungal infections in Mexico. *Mycoses*, 58: 34-44. <https://doi.org/10.1111/myc.12395>
29. Xess, I., Pagano, L., & Dabas, Y. (2022). Invasive Fungal Infections 2021. *Journal of fungi* (Basel, Switzerland), 8(8), 760. <https://doi.org/10.3390/jof8080760>
30. Velázquez-Alvarado, P. (2017), ESTUDIO FARMACOEPIDEMIOLÓGICO DEL USO DE ANALGÉSICOS EN EL HOSPITAL GENERAL "B" ISSSTE PACHUCA, México, Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo
31. Figueras A, Vallano A, Narváez E. Fundamentos metodológicos de los EUM. Una aproximación práctica para estudios en ámbito hospitalario. Barcelona: Universitat Autònoma de Barcelona; 2003.
32. Luna, F. Á. (2004). Farmacoepidemiología. Estudios de Utilización de Medicamentos. Parte I: Conceptos y metodología. Seguimiento farmacoterapéutico, 2(3), 129–136. <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=3713636>
33. Manterola, Carlos, & Otzen, Tamara. (2014). Estudios Observacionales: Los Diseños Utilizados con Mayor Frecuencia en Investigación Clínica. *International Journal of Morphology*, 32(2), 634-645. <https://dx.doi.org/10.4067/S0717-95022014000200042>
34. Clark, M, Finkel, R, Rey, J, Whalen, K. (2012), Farmacología, 5ta Ed, Lippincott Williams & Wilkins
35. Botero, Martha C, Puentes-Herrera, Marcela, & Cortés, Jorge A. (2014). Formas lipídicas de anfotericina. *Revista chilena de infectología*, 31(5), 518-527. <https://dx.doi.org/10.4067/S0716-10182014000500002>
36. Nocua-Báez, Laura Cristina, Uribe-Jerez, Paula, Tarazona-Guaranga, Leonardo, Robles, Ricardo, & Cortés, Jorge A.. (2020). Azoles de antes y ahora: una revisión. *Revista chilena de infectología*, 37(3), 219-230. <https://dx.doi.org/10.4067/s0716-10182020000300219>
37. Azanza Perea, J. R. (2016). *Revista iberoamericana de micología*, 33(3), 140–144. <https://doi.org/10.1016/j.riam.2016.02.004>
38. Ruiz-Camps, I., & Cuenca-Estrella, M. (2009). Antifúngicos para uso sistémico. *Enfermedades infecciosas y microbiología clínica*, 27(6), 353–362. <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2009.04.001>
39. Rivera-Toledo, E., Jiménez-Delgadillo, A. U., & Manzano-Gayosso, P. (2020). Antifúngicos poliénicos. Mecanismo de acción y aplicaciones. *Rev. Fac. Med. UNAM*, 7–17. <https://doi.org/10.22201/fm.24484865e.2020.63.2.02>
40. Pachón, J., Cisneros, J. M., Collado-Romacho, A. R., Lomas-Cabezas, J. M., Lozano de León-Naranjo, F., Parra-Ruiz, J., Rivero-Román, A., & Sociedad Andaluza de Enfermedades Infecciosas. (2006). Tratamiento de las

- infecciones fúngicas invasoras. *Enfermedades infecciosas y microbiología clínica*, 24(4), 254–263. [https://doi.org/10.1016/s0213-005x\(06\)73772-7](https://doi.org/10.1016/s0213-005x(06)73772-7)
41. Gohlar, G, *The Pharmaceutical Journal* , PJ, julio de 2019, Vol 303, n.º 7927;303(7927):DOI:10.1211/PJ.2019.20206772
 42. Kemnic, T. R., & Coleman, M. (2022). Trimethoprim Sulfamethoxazole. In *StatPearls*. StatPearls Publishing.
 43. Boerrigter E, Smolders EJ. In depth: The drug interaction between trimethoprim-sulfamethoxazole and folic acid/folinic acid. *Br J Clin Pharmacol*. 2024; 90(8): 1880-1883. doi:10.1111/bcp.16149
 44. Sokulska, M., Kicia, M., Wesołowska, M. et al. *Pneumocystis jirovecii*—de comensal a patógeno: revisión clínica y diagnóstica. *Parasitol Res* 114, 3577–3585 (2015). <https://doi.org/10.1007/s00436-015-4678-6>
 45. Leung, RH y Lam, JYW (2025). Los patrones y la idoneidad de las recetas antifúngicas sistémicas en un hospital regional de Hong Kong. *Antibióticos*, 14
 46. Dellit TH, Owens RC, McGowan JE, et al. Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America Guidelines for Developing an Institutional Program to Enhance Antimicrobial Stewardship. 2018; 44:159–177. <https://doi.org/10.1086/510393>
 47. Bienvenu, A. L., Argaud, L., Aubrun, F., Fellahi, J. L., Guerin, C., Javouhey, E., Piriou, V., Rimmelé, T., Chidiac, C., & Leboucher, G. (2018). A systematic review of interventions and performance measures for antifungal stewardship programmes. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*, 73(2), 297–305. <https://doi.org/10.1093/jac/dkx388>
 48. Aldrees, A., Ghonem, L., Almajid, F., Barry, M., Mayet, A., & Almohaya, A. M. (2021). Evaluating the Inappropriate Prescribing and Utilization of Caspofungin, a Four-Year Analysis at a Teaching Hospital in Saudi Arabia. *Antibiotics (Basel, Switzerland)*, 10(12), 1498.)
 49. Kara, E., Metan, G., Bayraktar-Ekincioglu, A., Gulmez, D., Arian-Akdagli, S., Demirkazik, F., Akova, M., Unal, S., & Uzun, O. (2021). Implementation of pharmacist-driven antifungal stewardship program in a tertiary care hospital. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 65(9), e0062921. <https://doi.org/10.1128/AAC.00629-21>
 50. Nivoix, Y., Launoy, A., Lutun, P., Moulin, J.-C., Phai Pang, K.-A., Fornecker, L.-M., Wolf, M., Levêque, D., Letscher-Bru, V., Beretz, L., Ubeaud-Sequier, G., & Herbrecht, R. (2012). Adherence to recommendations for the use of antifungal agents in a tertiary care hospital. *The Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 67(10), 2506–2513. <https://doi.org/10.1093/jac/dks256>
 51. Gamarra, F., Nucci, M., & Nouér, S. A. (2022). Evaluation of a stewardship program of antifungal use at a Brazilian tertiary care hospital. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases: An Official Publication of the Brazilian Society*

52. Martínez-Ezquerro, J. D., Ruiz-Cejudo, S. M., Bustamante-Fuentes, A., Díaz-Badillo, Á., García-Oropesa, E. M., López-Sosa, E. B., Martínez-López, Y. E., Moctezuma-Chávez, Ó. O., Nava-González, E. J., Perales-Torres, A. L., Pérez-Navarro, L. M., Rosas-Díaz, M., López-Alvarenga, J. C., & Síntevi, G. (2020). Consenso experto en tiempos de COVID-19: aplicaciones del método Delphi en materia de salud. *Cirugía y cirujanos*, 89(1). <https://doi.org/10.24875/CIRU.20000936>
53. García-Ruiz, M. E., & Lena-Acebo, F. J. (2018). Aplicación del metodo delphi en el diseño de una investigación cuantitativa sobre el fenómeno FABLAB. *Empiria. Revista de metodología de ciencias sociales*, (40), 129–166. <https://doi.org/10.5944/empiria.40.2018.22014>
54. Otero, M.J, Martín, R, Robles, M, Codina, C. Errores de Medicación. In: Gamundi, C (ed.) *Farmacia Hospitalaria*. España: Fundación Española de Farmacia Hospitalaria; 2002. p. 713-47
55. DOF, (2017). NORMA OFICIAL MEXICANA NOM-220-SSA1-2016, INSTALACIÓN Y OPERACIÓN DE LA FARMACOVIGILANCIA.
56. World Health Organization. (2022). WHO fungal priority pathogens list to guide research, development and public health action. Disponible en: <http://iris.who.int/bitstream/handle/10665/363682/9789240060241-eng.pdf?sequence=1>
57. Silva, J. T., Ruiz-Camps, I., & Aguado, J. M. (2021). Evolución de la infección fúngica invasora en los últimos 30 años. *Revista iberoamericana de micología*, 38(2), 47–51. <https://doi.org/10.1016/j.riam.2021.03.003>
58. Gómez, B. L., & Escandón, P. (2023). Fungal infections: A growing threat. Las infecciones fúngicas: una amenaza creciente. *Biomedica : revista del Instituto Nacional de Salud*, 43(Sp. 1), 11–16. <https://doi.org/10.7705/biomedica.7214>
59. Anagaw, Y. K., Limenh, L. W., Geremew, D. T., Worku, M. C., Dessie, M. G., Tessema, T. A., Demelash, T. B., & Ayenew, W. (2023). Assessment of prescription completeness and drug use pattern using WHO prescribing indicators in private community pharmacies in Addis Ababa: a cross-sectional study. *Journal of pharmaceutical policy and practice*, 16(1), 124. <https://doi.org/10.1186/s40545-023-00607-3>,
60. Idris, S. A., Hussien, T. M. A., Al-Shammari, F. F., Nagi, H. A., Bashir, A. I., Elhussein, G. E. M. O., Abdalla, R. A. H., Mohammed, H. M. E., Abdelaziz, W. E., Alshammari, A. D., Alreshidi, H. F. H., Alshammari, H. N. M., & Ibrahim, S. I. B. (2024). An Evaluation of Drug Prescribing Patterns and Prescription Completeness. *Healthcare (Basel, Switzerland)*, 12(22), 2221. <https://doi.org/10.3390/healthcare12222221>
61. García-Moreno, F. J., Escobar-Castellanos, M., Marañón, R., Rivas-García, A., Manrique-Rodríguez, S., Mora-Capín, A., & Fernández-Llamazares, C. M.

- (2021). Adecuación de la prescripción de antimicrobianos en procesos ambulatorios atendidos en Urgencias. *Anales de Pediatría (English Edition)*, 96(3), 179–189. <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2020.11.019>
62. Osorio, G., Fresco, L., Monclús, E., Carbó, M., & Ortega, M. (2020). Adecuación del uso de antibióticos de “Categoría Especial” en el Servicio de Urgencias de un hospital de tercer nivel [Adequacy of the special category antibiotics prescriptions in the Emergency Department of a third level urban Hospital]. *Revista española de quimioterapia : publicacion oficial de la Sociedad Española de Quimioterapia*, 33(1), 24–31. <https://doi.org/10.37201/req/066.2019>
 63. Rodríguez-Caravaca, G., Gutiérrez-Baz, M., Benito-Fernández, L. de, Rodríguez-Villar, D., Vicente-Jiménez, S., Gil-Conesa, M., Durán-Poveda, M., Miguel, Á. G., & Roman-Montero, J. M. S. (2021). Efecto de la adecuación de la profilaxis antibiótica en la incidencia de infección de sitio quirúrgico en la cirugía vascular periférica. *Cirugía y Cirujanos*, 89(5), 618–623. <https://doi.org/10.24875/CIRU.20000838>
 64. Shang Z. (2023). Use of Delphi in health sciences research: A narrative review. *Medicine*, 102(7), e32829. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000032829>
 65. Heil, E. L., Bork, J. T., Abbo, L. M., Barlam, T. F., Cosgrove, S. E., Davis, A., Ha, D. R., Jenkins, T. C., Kaye, K. S., Lewis, J. S., 2nd, Ortwine, J. K., Pogue, J. M., Spivak, E. S., Stevens, M. P., Vaezi, L., & Tamma, P. D. (2021). Optimizing the Management of Uncomplicated Gram-Negative Bloodstream Infections: Consensus Guidance Using a Modified Delphi Process. *Open forum infectious diseases*, 8(10), ofab434. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofab434>
 66. Akins, R. B., Tolson, H., & Cole, B. R. (2005). Stability of response characteristics of a Delphi panel: application of bootstrap data expansion. *BMC medical research methodology*, 5, 37. <https://doi.org/10.1186/1471-2288-5-37>
 67. Rost, L. M., Nguyen, M. H., Clancy, C. J., Shields, R. K., & Wright, E. S. (2020). Discordance Among Antibiotic Prescription Guidelines Reflects a Lack of Clear Best Practices. *Open forum infectious diseases*, 8(1), ofaa571. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofaa571>
 68. Mallick, D. C., Kaushik, N., Goyal, L., Mallick, L., & Singh, P. (2025). A Comprehensive Review of Candidemia and Invasive Candidiasis in Adults: Focus on the Emerging Multidrug-Resistant Fungus *Candida auris*. *Diseases*, 13(4), 93. <https://doi.org/10.3390/diseases13040093>
 69. Lass-Flörl, C., Kanj, S. S., Govender, N. P., Thompson, G. R., 3rd, Ostrosky-Zeichner, L., & Govrins, M. A. (2024). Invasive candidiasis. *Nature reviews. Disease primers*, 10(1), 20. <https://doi.org/10.1038/s41572-024-00503-3>

70. Cervera, C. (2012). Candidemia y candidiasis invasora en el adulto. Formas clínicas y tratamiento. *Enfermedades infecciosas y microbiología clínica*, 30(8), 483–491. <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2012.02.003>
71. Htet, L. L., Wang, L. N., & Liew, Y. X. (2025). Efficacy and safety of echinocandins versus triazoles or amphotericin B in the treatment of invasive fungal infections in paediatric patients: a systematic review. *Singapore medical journal*, 66(1), 58–62. <https://doi.org/10.4103/singaporemedj.SMJ-2021-173>
72. Chan, S., Stoudenmire, L. L., Chen, X., Zhan, D., Henao-Martínez, A. F., & Chastain, D. B. (2025). Voriconazole versus isavuconazole for invasive aspergillosis: a retrospective analysis in a medically insured U.S. population (2017-2020). *Therapeutic advances in infectious disease*, 12, 20499361251347778. <https://doi.org/10.1177/20499361251347778>
73. González-García, P., Alonso-Sardón, M., Rodríguez-Alonso, B., Almeida, H., Romero-Alegría, Á., Vega-Rodríguez, V. J., López-Bernús, A., Muñoz-Bellido, J. L., Muro, A., Pardo-Lledías, J., & Belhassen-García, M. (2022). How Has the Aspergillosis Case Fatality Rate Changed over the Last Two Decades in Spain?. *Journal of fungi (Basel, Switzerland)*, 8(6), 576. <https://doi.org/10.3390/jof8060576>
74. Maldonado O., Lorena, Albuja A., Evelyn, Reyes H., Mirtha, Barros M., Manuel, Cartagena S., Claudia, & Cruz Ch., Rodrigo. (2019). Aspergilosis pulmonar invasora en pacientes reumatológicos. Presentación de dos casos. *Revista chilena de enfermedades respiratorias*, 35(3), 191-198. <https://dx.doi.org/10.4067/S0717-73482019000300191>
75. Cheng, J., Han, H., Kang, W., Cai, Z., Zhan, P., & Lv, T. (2024). Comparison of antifungal drugs in the treatment of invasive pulmonary aspergillosis: a systematic review and network meta-analysis. *Frontiers in Microbiology*, 15, 1504826. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2024.1504826>
76. Cornely, O. A., Alastruey-Izquierdo, A., Arenz, D., Chen, S. C. A., Dannaoui, E., Hochhegger, B., Hoenigl, M., Jensen, H. E., Lagrou, K., Lewis, R. E., Mellinghoff, S. C., Mer, M., Pana, Z. D., Seidel, D., Sheppard, D. C., Wahba, R., Akova, M., Alanio, A., Al-Hatmi, A. M. S., Arikan-Akdoglu, S., ... Mucormycosis ECMM MSG Global Guideline Writing Group (2019). Global guideline for the diagnosis and management of mucormycosis: an initiative of the European Confederation of Medical Mycology in cooperation with the Mycoses Study Group Education and Research Consortium. *The Lancet. Infectious diseases*, 19(12), e405–e421. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(19\)30312-3](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(19)30312-3)
77. Martín Gómez, M. T., & Salavert Lletí, M. (2021). Mucormycosis: Current and future management perspective. *Revista iberoamericana de micología*, 38(2), 91–100. <https://doi.org/10.1016/j.riam.2021.04.003>

78. Boutin, C. A., & Luong, M. L. (2024). Update on therapeutic approaches for invasive fungal infections in adults. *Therapeutic advances in infectious disease*, 11, 20499361231224980. <https://doi.org/10.1177/20499361231224980>
79. Guidelines for diagnosing, preventing and managing cryptococcal disease among adults, adolescents and children living with HIV. (2022, junio 27). Who.int; World Health Organization. https://www.who.int/publications/i/item/9789240052178?utm_source=chatgpt.com
80. Cortés, Jorge Alberto, Valderrama-Rios, Martha Carolina, Lizarazo, Jairo, Millán-Oñate, José, Díaz-Brochero, Cándida, Quintero, Carlos Hernando Gómez, Nocua-Báez, Laura Cristina, Buitrago, Ernesto Martínez, López, María José, Remolina-Granados, Sergio Andrés, Castañeda, Elizabeth, Escandón, Patricia, Gómez, Juan Carlos, Hernández-Rojas, Enrique Steff, Varón-Vega, Fabio, & Álvarez-Moreno, Carlos Arturo. (2024). Guía de práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento de la criptococosis en personas adultas que viven con el VIH. *Infectio*, 28(1), 45-67. Epub March 30, 2024. Retrieved November 17, 2025, from http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0123-93922024000100045&lng=en&tng=es
81. Ibrahim A, Chattaraj A, Iqbal Q, Anjum A, Rehman MEU, Aijaz Z, Nasir F, Ansar S, Zangeneh TT, Iftikhar A. Pneumocystis jirovecii Pneumonia: A Review of Management in Human Immunodeficiency Virus (HIV) and Non-HIV Immunocompromised Patients. *Avicenna J Med*. 2023 Mar 24;13(1):23-34. doi: 10.1055/s-0043-1764375. PMID: 36969352; PMCID: PMC10038753.
82. White, P. L., Price, J. S., & Backx, M. (2018). Therapy and Management of Pneumocystis jirovecii Infection. *Journal of fungi (Basel, Switzerland)*, 4(4), 127. <https://doi.org/10.3390/jof4040127>
83. Osorio, G., Fresco, L., Monclús, E., Carbó, M., & Ortega, M. (2020). Adecuación del uso de antibióticos de “Categoría Especial” en el Servicio de Urgencias de un hospital de tercer nivel [Adequacy of the special category antibiotics prescriptions in the Emergency Department of a third level urban Hospital]. *Revista española de quimioterapia : publicacion oficial de la Sociedad Española de Quimioterapia*, 33(1), 24–31. <https://doi.org/10.37201/req/066.2019>
84. Gutiérrez-Urbón, J. M., Arenere-Mendoza, M., Fernández-de-Gamarra-Martínez, E., Fernández-Polo, A., González-Suárez, S., Nicolás-Picó, J., Rodríguez-Mateos, M. E., & Sánchez-Yáñez, E. (2022). PAUSATE Study: Prevalence and appropriateness of the use of antimicrobials in Spanish hospitals. *Farmacia Hospitalaria*, 46(5), 271-281. <https://doi.org/10.7399/fh.13152>
85. Fallas-Mora, A., Díaz-Madriz, J. P., Chaverri-Fernández, J. M., & Zavaleta-Monestel, E. (2023). Evaluation of systemic antifungal use in a Latin American

- general care hospital: A retrospective study. *Pharmacy* (Basel, Switzerland), 11(4), 108. <https://doi.org/10.3390/pharmacy11040108>
86. Soriano-Hernández, D. C., Juárez-Carmona, D., González, Y., & Carreto-Binaghi, L. E. (2022). Tratamiento prehospitalario en COVID-19 atendidos en un hospital de referencia de la Ciudad de México. *Neumología y cirugía de torax*, 81(2), 80–85. <https://doi.org/10.35366/108493>
87. Cortés-Télles, A., Juárez Hernández, F., & Peña Mirabal, E. S. (2011). Neumonía por *Pneumocystis jirovecii* en pacientes con VIH. *Neumología y Cirugía de Tórax*, 70(3), julio-septiembre. Recuperado de <https://www.medigraphic.com/pdfs/neumo/nt-2011/nt113e.pdf>
88. Hernández-Silva, G., Corzo-León, D. E., Becerril-Vargas, E., Peralta-Prado, A. B., Rodríguez-Ganes, O., Morales-Villarreal, F., ... Ahumada-Topete, V. H. (2024). *Clinical*
89. Riera, F., Cortes Luna, J., Rabagliatti, R., Scapellato, P., Caeiro, J. P., Chaves Magri, M. M., Sotomayor, C. E., & Rodrigues Falci, D. (2023). Antifungal stewardship: the Latin American experience. *Antimicrobial stewardship & healthcare epidemiology* : ASHE, 3(1), e217. <https://doi.org/10.1017/ash.2023.471>
90. Johnson, M. D., Lewis, R. E., Dodds Ashley, E. S., Ostrosky-Zeichner, L., Zaoutis, T., Thompson, G. R., Andes, D. R., Walsh, T. J., Pappas, P. G., Cornely, O. A., Perfect, J. R., & Kontoyiannis, D. P. (2020). Core Recommendations for Antifungal Stewardship: A Statement of the Mycoses Study Group Education and Research Consortium. *The Journal of Infectious Diseases*, 222(Suppl 3), S175–S198. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiaa394>
91. Radosta, M., García Allende, N., Risso Patrón, A., Sánchez, A., Mayer Wolf, M., Ezcurra, C., ... Rodríguez, V. (2017). Terapia antibiótica secuencial: Estrategia CLOCK. OR026. XVII Congreso SADI, *Infectología.info*. <https://infectologia.info/abstracts/terapia-antibiotica-secuencial-estrategia-clock/>
92. UK Health Security Agency. (2023). National antimicrobial intravenous-to-oral switch (IVOS) criteria for early switch. <https://www.gov.uk/government/publications/antimicrobial-intravenous-to-oral-switch-criteria-for-early-switch/national-antimicrobial-intravenous-to-oral-switch-ivos-criteria-for-early-switch>
93. Harvey, E. J., McLeod, M., De Brún, C., & Ashiru-Oredope, D. (2023). Criteria to achieve safe antimicrobial intravenous-to-oral switch in hospitalised adult populations: a systematic rapid review. *BMJ open*, 13(7), e068299. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2022-068299>
94. Pintado Delgado, M.-C., Sánchez Navarro, I. M., & Baldominos Utrilla, G. (2023). Errores de medicación notificados en una unidad de cuidados intensivos de adultos en un hospital de nivel 2 en España. *Medicina intensiva*, 47(12), 736–738. <https://doi.org/10.1016/j.medin.2023.08.003>

95. Ayuzo del Valle, N. C., González Camid, E., Villegas Macedo, F. F., Flores Osorio, J. E., & Bosques Padilla, F. J. (2019). Impacto del servicio de farmacia en la disminución de errores en la medicación en pediatría. *Revista OFIL-ILAPHAR*. <https://ilaphar.org/wp-content/uploads/2019/11/ORG-Errores-medicación-México.pdf>
96. Brandariz-Núñez, D., Ferreiro-Gómez, M., Suanzes, J., Margusino-Framiñán, L., de la Cámara-Gómez, M., Fandiño-Orgueira, J. M., & Martín-Herranz, M. I. (2023). [Artículo traducido] Prevalencia de reacciones adversas a medicamentos asociadas a visitas al servicio de urgencias y factores de riesgo de hospitalización. *Farmacia Hospitalaria: Organo Oficial de Expresion Cientifica de La Sociedad Espanola de Farmacia Hospitalaria*, 47(1), T20–T25. <https://doi.org/10.1016/j.farma.2022.12.007>
97. Alhawassi, T. M., Krass, I., Bajorek, B. V., & Pont, L. G. (2014). A systematic review of the prevalence and risk factors for adverse drug reactions in the elderly in the acute care setting. *Clinical interventions in aging*, 9, 2079–2086. <https://doi.org/10.2147/CIA.S71178>
98. Hernández-Morales, M. D. R., Ramírez-Sánchez, J. M., Mancilla-Hernández, E., Lara-Dávalos, N., Nazarala-Sánchez, S., & Aguirre-Barbosa, M. (2023). Adverse drug events in hospitalized patients: prevalence, causes and risk factors. *Revista alergía Mexico (Tecamachalco, Puebla, Mexico: 1993)*, 70(2), 72–79. <https://doi.org/10.29262/ram.v70i2.1117>
99. Markogiannakis, A., Korantanis, K., Gamaletsou, M. N., Samarkos, M., Psychogiou, M., Daikos, G., & Sipsas, N. V. (2021). Impact of a non-compulsory antifungal stewardship program on overuse and misuse of antifungal agents in a tertiary care hospital. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 57(1), 106255. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.106255>
100. Gobierno de México. (2023). Boletín DAI especial 2023 [PDF]. https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/873833/BOLETIN_DAI_ESPECIAL_2023_30112023_1.pdf
101. INEGI. (2022). Encuesta sobre aspectos relacionados con el VIH a nivel nacional 2022 (EAP VIH Nacional 22). https://www.inegi.org.mx/contenidos/saladeprensa/aproposito/2022/EAP_VIH_Nal22.pdf
102. Noor A, Preuss CV. Amphotericin B. [Updated 2024 Feb 28]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. Available from: https://www.ncbi-nlm-nih-gov.translate.goog/books/NBK482327/?_x_tr_sl=en&_x_tr_tl=es&_x_tr_hl=es&_x_tr_pto=tc
103. Orjuela-CamargoAM, Quintana-Murillo LN, Caviedes-Pérez G. Nefrotoxicidad inducida por anfotericina B desoxicolato en pacientes adultos. *Rev. Navar. Medica*. 2025; 11(1): 38-48. <https://doi.org/10.61182/rnavmed.v11n1a6>

104. Donnelly, J. P., Chen, S. C.-A., Kauffman, C. A., Steinbach, W. J., Baddley, J. W., Verweij, P. E., Clancy, C. J., Wingard, J. R., Lockhart, S. R., Groll, A. H., Sorrell, T. C., Bassetti, M., ... Pappas, P. G. (2020). Revision and update of the consensus definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer and the Mycoses Study Group Education and Research Consortium. *Clinical Infectious Diseases*, 71(6), 1367–1376. <https://doi.org/10.1093/cid/ciz1008>
105. Laher, A. E., Paruk, F., Richards, G. A., & Venter, W. D. F. (2021). Predictors of prolonged hospital stay in HIV-positive patients presenting to the emergency department. *PloS one*, 16(4), e0249706. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0249706>
106. Castillo Robledo, E., & Hernández Ochoa, R. (2023). Días de estancia hospitalaria en pacientes COVID-19, en el Instituto de Salud del Estado de México. *Investigación Clínica Mexiquense*, 2(5). <https://revistaisem.edomex.gob.mx/index.php/inveclimex/article/view/146>
107. Whitney, L., Al-Ghusein, H., Glass, S., Koh, M., Klammer, M., Ball, J., Youngs, J., Wake, R., Houston, A., & Bicanic, T. (2019). Effectiveness of an antifungal stewardship programme at a London teaching hospital 2010-16. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*, 74(1), 234–241. <https://doi.org/10.1093/jac/dky389>
108. Hare, D., Coates, C., Kelly, M., Cottrell, E., Connolly, E., Muldoon, E. G., O'Connell, B., Rogers, T. R., & Talento, A. F. (2020). Antifungal stewardship in critical care: Implementing a diagnostics-driven care pathway in the management of invasive candidiasis. *Infection Prevention in Practice*, 2(2), 100047. <https://doi.org/10.1016/j.infpip.2020.100047>
109. Machado, M., Chamorro de Vega, E., Martínez-Jiménez, M. d. C., Rodríguez-González, C. G., Vena, A., Navarro, R., Zamora-Cintas, M. I., Agnelli, C., Olmedo, M., Galar, A., Guinea, J., Fernández-Cruz, A., Alonso, R., Bouza, E., Muñoz, P., & Valerio, M. (2021). Utility of 1,3 β -D-Glucan Assay for Guidance in Antifungal Stewardship Programs for Oncologic Patients and Solid Organ Transplant Recipients. *Journal of Fungi*, 7(1), 59. <https://doi.org/10.3390/jof7010059>
110. Eurostat. (s. f.). Population structure and ageing. https://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php?title=Population_structure_and_ageing&action=statexp-seat&lang=es#Fuentes_de_datos
111. Gobierno de México. (s. f.). Proyecciones demográficas de un México que envejece. <https://www.gob.mx/inapam/articulos/proyecciones-demograficas-de-un-mexico-que-envejece>

XIV. ANEXOS.

Anexo 1. Instrumento validado para la prescripción de antifúngicos en el INER.

ASPERGILLOSIS	
Tratamiento empírico y presintomático	Profilaxis en paciente hematológico LMA, Hematopoyético, GVHD y Neutropenia prolongada. Elección: Posaconazol 300 mg cada 24 horas o Voriconazol 200 mg cada 12 horas
Trasplante	Elección: Posaconazol VO 300 mg cada 24 horas, o Voriconazol 200 mg VO cada 12 horas en pacientes con colonización previa, trasplante único, isquémica, CMV, IgG menos de 400, dosis alta de esteroides.
Pulmonar Invasiva	Elección: Voriconazol 6 mg/kg dosis de carga seguido de 4 mg/kg cada 12 horas o 400 mg por 2 dosis, seguido de 200 mg cada 12 horas como mantenimiento. Se recomienda alcanzar niveles de 1 a 5.5 mcg/mL Combinación con equinocandina solo para grupo selecto. Alternativa: Anfotericina B Liposomal 3-5mg/kg/día, o Anfotericina B Deox. 1mg/kg/día IV, o Isavuconazol 200mg C/8H por 6 dosis, después 200mg/día, o Posaconazol IV o VO: 200mg C/12H; tabletas: 300mg C/12H día 1, después 300mg/día.
SNC/Osteomielitis/ Cutánea	(las agrupe en una porque los tratamientos de 1ra y segunda elección son los mismos) Elección: Voriconazol 6 mg/kg de carga seguido de 4 mg/kg cada 12 hrs Alternativa: Anfotericina B Liposomal 3-5mg/kg/día, o Isavuconazol 200mg C/8H por 6 dosis, después 200mg/día
Endocarditis	Elección: Voriconazol 6 mg/kg dosis de carga seguido de 4 mg/kg cada 12 horas
Aspergiloma	Resección quirúrgica; observar. Considerar tratamiento sistémico en caso de derramar hongo.
Infecciones otorrinolaringea (ENT)	Sinusal Aguda Elección: Voriconazol a dosis de 6 mg kg de carga seguido de 4 mg kg cada 12 horas Alternativa: Amfotericina B 1mg/kg/día IV, o Isavuconazol 200mg C/8H por 6 dosis, después 200mg/día, o Posaconazole IV o Vol: 200mg C/12H; tabletas: 300mg C/12H día 1, después 300mg/día. Sinosal Cronica/Pelota Fúngica/Otica en paciente inmunocomprometido/Sinusitis alérgica (los agrupe en el mismo por tener el mismo tratamiento) Elección: Voriconazol a dosis de 6 mg kg de carga seguido de 4 mg kg cada 12 horas

	Alternativa Posaconazole IV o VO: 200mg C/12H; tabletas: 300mg C/12H día 1, después 300mg/día.
Aspergilosis pulmonar cavitario crónico	Elección: Voriconazol 6 mg/kg VO/IV C/12H por 1 día, después 4 mg/kg VO/IV C/12H ó Itraconazol 200 mg VO C/12H Alternativa: Posaconazol IV o VO 300 mg C/12H por 2 dosis, después 300 mg día. Isavuconazol IV o VO 200mg C/8H por 6 dosis, después 200mg/día Duración 6 a 12 meses
Aspergilosis broncopulmonar alérgica	Elección: Corticoesteroides + Itraconazol VO 200 mg cada 12 horas. Alternativa Voriconazol VO 200 mg cada 12 horas.
Endoftalmitis y Queratitis	Elección: Voriconazol ung 100 mg intravitreal + Voriconazol 6 mg/kg de carga seguido de 4 mg/kg cada 12 horas Alternativa: amphotericina B 5-10ug intravitrea + Amphotericina B IV 1 mg/kg C/24h
CANDIDA	
Candidemia en pacientes no neutropénicos	Profilaxis Dependerá de la susceptibilidad intrahospitalaria a azoles. Elección: Fluconazol, dosis de carga de 800mg (12 mg/kg), luego 400 mg (6 mg/kg) día en pacientes de alto riesgo Alternativa: (Equinocandinas) Caspofungina: dosis de carga de 70 mg, luego 50 mg/día, o Micafungina: 100 mg al día, o Anidulafungina: dosis de carga de 200 mg, luego 100 mg/día. Empírico Elección:(Equinocandinas) Caspofungina: dosis de carga de 70 mg, luego 50 mg al día Micafungina: 100 mg al día Anidulafungina: dosis de carga de 200 mg, luego 100 mg al día Alternativa: Fluconazol 800 mg (12 mg/kg) dosis de carga, seguido de 400 mg (6 mg/kg) al día, en pacientes sin exposición reciente a azoles y no colonizados con <i>Cándida</i> resistente a azoles, o Amphotericina B lipídica 3–5 mg/kg al día en caso de intolerancia a otros antifúngicos Duración recomendada en pacientes que mejoran es de 2 semanas, misma que para el tratamiento de la Candidemia.

	<p>*La transición de equinocandina a fluconazol para pacientes clínicamente estables y con aislamientos susceptibles a fluconazol o según la especie.</p>
Candidemia en pacientes no neutropénicos	<p>Terapia Dirigida:</p> <p>Cándida albicans, Cándida parapsilosis, Cándida tropicalis Elección: Fluconazol 800 mg (12 mg/kg) dosis de carga, luego 400 mg IV/VO día una vez que los hemocultivos hayan desaparecido y estén clínicamente estables.</p> <p>Cándida glabrata Elección: Equinocandina para el tratamiento, a menos que se haya confirmado la susceptibilidad a fluconazol o voriconazol y una vez que los hemocultivos se hayan aclarado y estén clínicamente estables.</p> <p>Cándida krusei Elección: Equinocandina, con reducción a Voriconazol a 6 mg/kg dos veces al día x 2 dosis, luego 4 mg/kg dos veces al día una vez que hemocultivos aclarado y paciente clínicamente estable.</p>
Candidemia en pacientes neutropénicos	<p>Elección: (Equinoandina) Caspofungina: dosis de carga de 70 mg, luego 50 mg al día Micafungina: 100 mg al día Anidulafungina: dosis de carga de 200 mg, luego 100 mg al día. Alternativa: Amfortericina B lipídica 3–5 mg/kg al día (en caso de resistencia a azoles y equinocandinas) Fluconazol, una dosis de carga de 800 mg (12 mg/kg), luego 400 mg (6 mg/kg) al día, para pacientes que no están gravemente enfermos y no han tenido exposición previa a azoles En infecciones por C. krusei, se recomienda equinocandina lipídica, Amfotericina B o voriconazol Nota: Transición de equinocandina a fluconazol para pacientes clínicamente estables y con aislamientos susceptibles a fluconazol o según la especie.</p>
Candidiasis crónica diseminada (hepatoesplénica)	<p>Elección: (Equinocandina) Caspofungina: dosis de carga de 70 mg, luego 50 mg al día Micafungina: 100 mg al día Anidulafungina: dosis de carga de 200 mg, luego 100 mg al día. Alternativa: Amfotericina b lipídica 3–5 mg/kg al día, durante varias semanas, seguido de fluconazol oral, 400 mg (6 mg/kg) al día, para pacientes que es poco probable que tengan un aislado resistente a fluconazol.</p>

Candidiasis intraabdominal	Tratamiento empírico Elección: (Equinocandinas) Caspofungina: dosis de carga de 70 mg, luego 50 mg/día Micafungina: 100 mg/día Anidulafungina: dosis de carga de 200 mg, luego 100 mg/día Alternativa: Fluconazol, dosis de carga de 800 mg (12 mg/kg), seguido de 400 mg (6 mg/kg) al día, en pacientes sin exposición reciente a azoles y no están colonizados con <i>Cándida</i> resistente a azoles. Amfortericina B lipídica 3–5 mg/kg al día en caso de intolerancia a otros antifúngicos Duración recomendada en pacientes que mejoran es de 2 semanas, misma que para el tratamiento de la Candidemia. *La transición de equinocandina a fluconazol para pacientes clínicamente estables y con aislamientos susceptibles a fluconazol o según la especie.
Candidiasis intraabdominal	Terapia Dirigida: <i>Cándida albicans</i>, <i>Cándida parapsilosis</i>, <i>Cándida tropicalis</i> Elección: Fluconazol 800 mg (12 mg/kg) dosis de carga, luego 400 mg IV/VO día una vez que los hemocultivos hayan desaparecido y estén clínicamente estables. <i>Cándida glabrata</i> Elección: Equinocandina para el tratamiento, a menos que se haya confirmado la susceptibilidad a fluconazol o voriconazol y una vez que los hemocultivos se hayan aclarado y estén clínicamente estables. <i>Cándida krusei</i> Elección: Equinocandina, con reducción a Voriconazol a 6 mg/kg dos veces al día x 2 dosis, luego 4 mg/kg dos veces al día una vez que los hemocultivos aclarado y estén clínicamente estables.

<p>Endocarditis por Cándida Cándida de dispositivos cardíacos implantables</p>	<p>VALVULA NATIVA Elección: (Equinocandinas) Caspofungina 150 mg/día Micafungina 150 mg/día Anidulafungina 200 mg/día Amfotericina B complejo lipídico 3–5 mg/kg/día + Flucitosina 25 mg/kg día. TERAPIA DE DE-ESCALAMIENTO Fluconazol 400-800 mg (6-12mg/kg) (en pacientes estables con hemocultivos negativos y organismo susceptibles a fluconazol). OTRAS CONSIDERACIONES. Se recomienda reemplazo de la válvula; continuar tratamiento al menos 6 semanas después de la cirugía y más tiempo en pacientes con abscesos perivalvulares y otras complicaciones, tratamiento antifúngico supresor crónico con fluconazol, 400–800 mg (6–12 mg/kg) día para prevenir la recurrencia. VALVULA PROTESICA mismo esquema que VALVULA NATIVA VALVULA PROTESICA. Mismo esquema que la nativa</p>
<p>Artritis séptica y osteomielitis por Candida</p>	<p>Elección: Fluconazol, 400 mg (6 mg/kg) al día, durante 6 a 12 meses equinocandina: caspofungina, 50 a 70 mg al día, micafungina, 100 mg al día o anidulafungina, 100 mg al día durante al menos 2 semanas, seguido de fluconazol, 400 mg (6 mg/kg) diarios, durante 6 a 12 meses Alternativa: Amfotericina B complejo lipídico de 3–5 mg/kg al día, durante al menos 2 semanas, seguido de fluconazol, 400 mg (6 mg/kg) al día, durante 6–12 meses</p>
<p>Candidiasis del sistema nervioso central</p>	<p>Elección: Amfotericina B liposomal, 5 mg/kg al día, con o sin flucitosina oral, 25 mg/kg c/6h Terapia de reducción después de que el paciente haya respondido al tratamiento inicial, Fluconazol, 400 a 800 mg (6 a 12 mg/kg) al día Alternativa: Fluconazol 400-800 mg (6-12 mg/kg) IV/VO Voriconazol 400 mg (6 mg/kg) dos veces al día x 2 dosis, luego 200 mg (4 mg/kg) cada 12 h (aislado de Cándida resistente a fluconazol)</p>
<p>Cistitis por Cándida sintomática</p>	<p>Sensibles al fluconazol, 200 mg (3 mg/kg) VO día durante 2 semanas C. glabrata resistente a fluconazol Amfotericina B desoxicolato, 0,3 a 0,6 mg/kg al día durante 1 a 7 días O flucitosina oral, 25 mg/kg 4 veces al día durante 7 a 10 días C. krusei</p>

	Amfotericina B desoxicolato, 0,3–0,6 mg/kg al día, durante 1–7 días
Candidiasis orofaríngea	<p>Enfermedad leve Elección: Clotrimazol Trociscos 10 mg 5 veces al día O tabletas bucales muco-adhesivas de miconazol de 50 mg aplicadas a la superficie de la mucosa sobre la fosa canina una vez al día durante 7 a 14 días Alternativa: Nistatina susp 100 000 U/ml 4 a 6 ml 4 veces al día O 1 a 2 pastillas de nistatina (200 000 U cada una) 4 veces al día, durante 7 a 14 días</p> <p>Enfermedad moderada a grave Elección: Fluconazol 100 a 200 mg VO día, durante 7 a 14 días</p> <p>Enfermedad refractaria a fluconazol Elección: Posaconazol susp 400mg C/12h por 3 días, después 400 mg c/24h hasta por 28 días Alternativa: Voriconazol, 200 mg dos veces al día Equinocandinas: caspofungina; dosis de carga de 70 mg, luego 50 mg al día; micafungina: 100 mg al día; o anidulafungina: dosis de carga de 200 mg, luego 100 mg al día Amfotericina B desoxicolato 0,3 mg/kg al día</p> <p>Terapia de supresión crónica Suele ser innecesaria. Si se requiere para pacientes que tienen infección recurrente, Fluconazol 100 mg 3 veces por semana.</p>
Candidiasis esofágica	<p>Elección: Fluconazol oral, 200–400 mg (3–6 mg/kg) diarios, durante 14–21 días</p> <p>Para pacientes que no pueden tolerar la terapia oral Elección: Fluconazol intravenoso, 400 mg (6 mg/kg) al día, O una equinocandina: micafungina, 150 mg/día, caspofungina, dosis de carga de 70 mg, luego 50 mg/día, o anidulafungina, 200mg/día Alternativa: Amfotericina B, 0.3–0.7 mg/kg al día Considerar reducir la escalada a la terapia oral con fluconazol 200-400 mg (3-6 mg/kg) al día una vez que el paciente pueda tolerar la ingesta oral.</p>

	<p>Enfermedad resistente al fluconazol</p> <p>Elección: Voriconazol, 200 mg (3 mg/kg) dos veces al día VO/IV durante 14 a 21 días</p> <p>Alternativa:(Equinocandina) Micafungina: 150 mg/día; o caspofungina: dosis de carga de 70 mg, luego 50 mg al día; o anidulafungina: 200 mg al día durante 14 a 21 días, o Amfotericina B desoxicolato, 0,3 a 0,7 mg /kg diario, durante 21 días, o Posaconazol susp, 400 mg dos veces al día, o las tabletas de liberación prolongada, 300 mg una vez al día</p> <p>Pacientes que tienen esofagitis recurrente</p> <p>Terapia de supresión crónica con fluconazol, 100-200 mg 3 veces por semana.</p>
CRIPTOCOCOSIS	
CRIPTOCOCOSIS VIH + (Meningitis)	<p>Terapia de inducción (2 semanas)</p> <p>Elección: Anfotericina B liposomal 3 a 4 mg/kg IV cada 24 horas más flucitosina (100 mg/kg por día dividido en 4 dosis) durante un mínimo de 2 semanas, o Anfotericina B complejo lipídico 5 mg/kg IV cada 24 horas más flucitosina (100 mg/kg por día dividido en 4 dosis) durante un mínimo de 2 semanas, o Anfotericina B liposomal (10 mg/kg IV dosis única) más la combinación de flucitosina (100 mg/kg/día por vía dividido en 4 dosis) y fluconazol (1200 mg por vía oral una vez al día) durante un mínimo de 2 semanas, o Anfotericina deoxicolato (1 mg/kg IV una vez al día) más flucitosina (100 mg/kg por día por vía oral dividido en 4 dosis) durante 7 días, seguido de monoterapia con Fluconazol (1200 mg por vía oral una vez al día) durante un mínimo de 7 días.</p> <p>Alternativo: Anfotericina deoxicolato (0.7 a 1 mg/kg IV una vez al día) más flucitosina (100 mg/kg por día por vía oral dividido en 4 dosis) durante un mínimo de 2 semanas, o Fluconazol (1200 mg por vía oral una vez al día) más flucitosina (100 mg/kg por vía oral dividido en 4 dosis) durante un mínimo de 2 semanas, o Anfotericina B deoxicolato más fluconazol (800 a 1200 mg por vía oral una vez al día) durante un mínimo de 2 semanas</p> <p>Consideraciones: Punción lumbar al concluir la fase de Inducción para confirmar la esterilización del LCR</p>

	<p>Monitorización de respuesta clínica y vigilancia de toxicidad asociada al tratamiento</p> <p>Extender duración de no observarse mejoría clínica y/o no se logra esterilización del LCR</p> <p>Pacientes con función renal reducida, la dosis de flucitosina debe ajustarse.</p> <p>El uso rutinario de dexametasona al comienzo de la terapia de inducción no es eficaz y no debe utilizarse, puede reducir la actividad del antifúngico y aumentar la morbilidad.</p> <p>Iniciar terapia antirretroviral entre 2 y 10 semanas después de iniciado el antifúngico.</p>
CRIPTOCOCOSIS VIH + (Meningitis)	<p>Terapia de consolidación (8 semanas)</p> <p>Elección: Fluconazol (400 a 800 mg por vía oral o IV una vez al día) durante un mínimo de 8 semanas</p> <p>Alternativo: Itraconazol (200 mg por vía oral dos veces al día) durante un mínimo de 8 semanas</p> <p>Consideraciones:</p> <p>Inicia fase de consolidación con 800 mg /día de fluconazol; considerar disminuir dosis si:</p> <ul style="list-style-type: none"> -El paciente recibió terapia de inducción con anfotericina B más flucitosina durante 2 semanas. -Los cultivos de LCR son negativos 2 semanas después del inicio de la terapia de inducción. -Se ha iniciado el tratamiento antirretroviral. <p>Terapia de mantenimiento</p> <p>Elección: Fluconazol (200 mg por vía oral una vez al día) durante un mínimo de 1 año</p> <p>Alternativo: Itraconazol (200 mg por vía oral una vez al día) durante un mínimo de 1 año</p> <p>Consideraciones:</p> <p>La duración mínima de la terapia de mantenimiento debe ser de al menos 1 año. Después de eso, la terapia de mantenimiento se puede suspender en personas que reciben TAR que tienen un recuento de células CD4 ≥ 100 células/micro y han logrado una carga viral indetectable en TAR durante más de 3 meses.</p> <p>Si no se dispone de pruebas de carga viral, se debe continuar con la terapia de mantenimiento hasta que el nivel de CD4 sea ≥ 200 células/micro</p>
MUCORMICOSIS	

Mucormicosis	<p>Elección: Anfotericina B liposomal 5 a 10 mg/kg/día</p> <p>Compromiso de sistema nervioso central Elección: Anfotericina B liposomal 10 mg/kg/día</p> <p>Lesión renal aguda o daño renal crónico Elección: Isavuconazol 200 mg x 3 (día 1-2), seguido de 200 mg x 1 (día 3) Posaconazol IV 300 mg c/12 (día 1) seguido de 300 mg x 1 (día 2) Posaconazol VO 200 mg cada 6 horas</p> <p>Poco recomendado Anfotericina B liposomal < 5mg /kg/día o anfotericina B Deoxicolato</p> <p>Evaluación de la respuesta terapéutica Respuesta parcial o mejoría clínica Continuar con tratamiento de primera línea con Anfotericina B liposomal</p> <p>Considerar rotar tratamiento a vía oral con: Isavuconazol 200 mg c/8H los día 1-2; 200 mg C/24 el día 3</p> <p>Posaconazol tabletas liberación prolongada 300 mg c/12H el día 1; 300 mg c/24h a partir del día 2</p>
Mucormicosis	<p>Progresión de la enfermedad Considerar uso de biterapia, con tratamientos intravenosos Anfotericina B liposomal 10 mg/kg/día + Posaconazol IV ó Isavuconazol IV Anfotercina B liposomal + equinocandina (beneficio observado en pacientes no neutropenicos)</p> <p>Consideraciones: -La duración de la terapia debe continuar hasta que haya una resolución clínica de los signos y síntomas de infección, así como una resolución de los signos radiográficos de enfermedad activa. -No se recomienda de manera rutinaria realizar pruebas de sensibilidad a cultivos, considerar útil solo en contextos de fracaso al tratamiento. (E test) -No se recomiendan dosis más altas de 10 mg/kg/día de Anfotericina B liposomal (sin evidencia de aumento en concentraciones sanguíneas) -Debe realizarse además corrección de la hiperglucemia, acidosis</p>

	metabólica y ajuste de tratamiento inmunosupresor en caso de ser administrado.
NEUMONIA POR PNEUMOCYSTIS	
Enfermedad activa	<p>Enfermedad severa ($pO_2 < 70$ Hg en aire ambiente, O Gradiente alveolo-arterial ≥ 35 mm)</p> <p>Elección: Trimetoprim (15-20 mg/kg/día componente TMP) + sulfametoxazol (75-100 mg/kg/d) (SMX) administrados en dosis divididas cada 6-8 h IV; cuando mejore clínicamente, valorar cambiar a la vía oral + Prednisona 15-30 minutos antes de iniciar la terapia a 40 mg vo c/12 h x 5 días, luego 40 mg c/24 h x 5 días, luego 20 mg c/24 h x 11 días</p> <p>Alternativa Pentamidina 4 mg/kg/día IV durante 60 min Primaquina 30 mg VO/día + clindamicina 600-900 mg IV c/6-8 h o 450 mg VO c/6h.</p> <p>Enfermedad leve a moderada</p> <p>Elección: Trimetoprim/Sulfametoxazol 2 tabletas de 160/800mg VO c/8h.</p> <p>Alternativa Dapsona 100 mg VO día + Trimetoprim 5 mg/kg VO c/8h, o Primaquina 30 mg VO día + clindamicina 600-900 mg IV c/6-8 h o 450 mg VO c/6h, o Atovacuona 750 mg VO c/12h Duración del tratamiento para todas las terapias: 21 días</p>
Prevención	<p>Profilaxis primaria</p> <p>Elección: Trimetoprim/Sulfametoxazol 160/800mg 1 tab VO c/24h o 3 por semana, o Trimetoprim/Sulfametoxazol 80/400mg 1 tab VO c/24h.</p> <p>Alternativa: Dapsona 100 mg VO día o dapsona 50 mg VO c/12h, o Dapsona 200 mg más pirimetamina 75 mg más leucovorina 25 mg VO semanal, o Atovacuona 750 mg dos veces al día</p> <p>Profilaxis secundaria Trimetoprim/Sulfametoxazol 80/400mg 1 tab VO c/24h, o Dapsona 100 mg VO día</p>



Salud
Secretaría de Salud



INSTITUTO NACIONAL
DE ENFERMEDADES
RESPIRATORIAS
ISMAEL COSÍO VILLEGAS



Dirección General
Educativa de Unidades
Subdivisión de Unidades
Departamento de Formación de Posgrado

DE/DEPERT/812/2025

Ciudad de México, a 30 de octubre de 2025.

ASUNTO: CONSTANCIA DE TERMINO

DRA. CLAUDIA VELAZQUEZ GONZALEZ
COORDINADORA DE LA MAESTRÍA EN FARMACIA CLINICA
INSTITUTO DE CIENCIAS DE LA SALUD
UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE HIDALGO

Me permito hacer de su conocimiento que el **C. JUAN CARLOS ALTAMIRANO ESCAMILLA**, con matrícula **M03599** en la Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo, concluyó su estancia hospitalaria, en el "Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias" (Ismael Cosío Villegas). Su estancia en el Departamento de Farmacia Hospitalaria, inicio el 29 de agosto de 2022 y concluyo el 29 de febrero de 2024, dicho programa abarcó 2 años.

Sin otro en particular, se extiende la presente constancia para los fines que al interesado convergen.

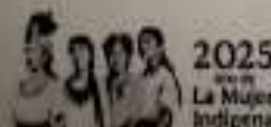
Atentamente,

Eslegrniet y estenmas
DRA. ESTEFANIA REYES TERRAZAS

Titular del Departamento de Formación de Posgrado



ERT/166



Título: Criterios farmacoterapéuticos de prescripción de antifúngicos: una propuesta evaluada por expertos.

Introducción

Las infecciones fúngicas invasivas (IFI), son un tipo de infección oportunista que afecta principalmente a pacientes inmunodeprimidos y en estado crítico; a pesar de los avances en el diagnóstico y tratamiento la frecuencia de las IFI ha aumentado significativamente alrededor del mundo y son una importante causa de morbilidad y mortalidad (1). La frecuencia de estas infecciones se ha incrementado considerablemente en los últimos años y representan una importante complicación en los pacientes hospitalizados.

Las IFI tienen una baja incidencia; pero elevadas tasas de mortalidad. Diferentes estudios realizados en Estados Unidos y Europa informan de una frecuencia que va del 15.9% al 19% con cultivos positivos a infección fúngica, de los cuales el 23 % desarrollaron shock séptico y registran una mortalidad que van desde el 54 % al 68 % siendo la *Candida albicans* el hongo más frecuente en este grupo de pacientes, con frecuencias que van del 52% al 57%(2). Asimismo, casi el 3 % de todos los ingresos hospitalarios y el 7,7 % de los ingresos en unidades de cuidados intensivos (UCI) en los Estados Unidos (EE. UU.) están asociados con la prescripción de antifúngicos sistémicos [3, 4].

México ha reportado presencia de *Aspergillus fumigatus* resistente a azoles, en atención terciaria, con la mutación TR34/L98H incluso en pacientes hospitalizados sin tratamiento previo con azoles con aspergilosis invasiva refractaria. Así mismo, se reporta resistencia a ketoconazol, itraconazol, fluconazol, voriconazol de *Candida glabrata*, *Candida albicans* y *Candida famata* [5, 6], sin embargo, no se cuenta con datos que reflejen la asociación de ingresos hospitalarios con la prescripción de antifúngicos.

En este sentido, con el objetivo de estudiar e impulsar nuevas investigaciones e intervenciones de políticas para fortalecer la respuesta mundial a las IFI y la resistencia a los antifúngicos, la Organización Mundial de la Salud (OMS) publica su primera lista de hongos que constituyen una amenaza para la salud, la cual describe como patógenos fúngicos prioritarios un catálogo de los 19 hongos más peligrosos para la salud pública clasificada según la prioridad en Prioridad crítica, Prioridad Alta y Prioridad Media dentro de los que se encuentran los hongos antes mencionados (7). Así mismo, tanto la OMS como el Center for Disease Control (CDC) han recomendado la implementación de estrategias para frenar la resistencia antifúngica, entre ellas la implementación de programas para el uso adecuado de antimicrobianos en los entornos clínicos, sin embargo, poco se ha informado en la literatura sobre la implementación de programas de uso adecuado de antifúngicos.

El Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias de México (INER), no escapa de la problemática descrita. La práctica clínica identifica que los agentes que más comúnmente se relacionan con las IFI incluyen: *Candida albicans*, *Cryptococcus neoformans*, *Aspergillus fumigatus*, *Pneumocystis jirovecii* y *Mucormycosis*, patógenos que comúnmente invaden el tracto respiratorio, digestivo o dispositivos intravasculares, lo que influye en la epidemiología, como centro de tercer nivel de atención, para las afecciones respiratorias.

Varios estudios describen que el uso no apropiado de antifúngicos varía entre 7 y 74% [8-13], sin embargo, en el INER no se cuenta con datos de estudios que describan esta situación, por lo anterior,



LVI Congreso Nacional, X Internacional y IV Virtual de Ciencias Farmacéuticas

del 4 al 8 de
noviembre de **2023**
Ciudad de Coahuila de Zaragoza, Coahuila

La Asociación Farmacéutica Mexicana A.C.

otorga la presente

CONSTANCIA

a

JUAN CARLOS ALTAMIRANO ESCAMILLA

Por su asistencia al LVI Congreso Nacional, X Internacional y IV Virtual de Ciencias Farmacéuticas, celebrado del 4 al 8 de noviembre 2023 en Puente de Ixtapa, Coahuila

"Por la superación técnica y científica de los profesionales farmacéuticos"

Dra. Angélica Meneses Acosta

Presidenta de la AFM



Dr. Celso David Tolado Jarama

Director de Ciencia y Tecnología, AFM

Las ciencias farmacéuticas fortaleciendo el sistema de salud



LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE
ZACATECAS
Francisco García Salinas



A TRAVÉS DE LA UNIDAD ACADÉMICA DE CIENCIAS QUÍMICAS
Y LA COORDINACIÓN DEL ÁREA DE CIENCIAS DE LA SALUD

OTORGA EL PRESENTE

RECONOCIMIENTO

A. LF. JUAN CARLOS ALTAMIRANO ESCAMILLA

Y le Agradece su valiosa participación como
PONENTE con el Tema:

"Farmacovigilancia: Reporte de Reacciones Adversas a Medicamentos" dentro
del curso de **IMPLEMENTACIÓN DE SERVICIOS FARMACÉUTICOS** realizado de
forma virtual a través de la plataforma virtual del programa de Educación Continua
de la Unidad Académica de Ciencias Químicas de la Universidad Autónoma de
Zacatecas.

Zacatecas, Zac., 14 de octubre del 2023.

Dr. Juan Francisco Salinas de la Torre
Coordinador del
Área de Ciencias de la Salud



Dr. María del Carmen Salinas de la Torre
Directora de la
Unidad Académica de Ciencias Químicas

