



INFORME ETES-DAUM-DIGEMID/MINSA

Proceso:	Revisión y actualización del Petitorio Nacional Unico de Medicamentos Esenciales (PNUME)
Solicitante:	Equipo Técnico para el proceso de revisión y actualización del PNUME

I. Datos de la solicitud

Medicamento solicitado:	Amfotericina B (como liposomal) 50mg inyectable
Indicación específica:	Terapia antifúngica empírica en primera línea en pacientes inmunocomprometidos y trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (TPH) y/o en casos de uso concomitante con drogas nefrotóxicas. Terapia antifúngica de primera línea en pacientes inmunocomprometidos y trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (TPH) con infecciones fúngicas invasivas. Histoplasmosis diseminada grave. Infección por criptococosis y zigomicosis en caso de intolerancia o nefrotoxicidad por Amfotericina B deoxicolato.
Institución que lo solicita:	DGSP-Plan Esperanza ESSALUD
Número de casos anuales:	-----

II. Datos del medicamento

Denominación Común Internacional:	Amfotericina B (como liposomal)
Formulación propuesta para inclusión	Amfotericina B (como liposomal) 50mg inyectable
Verificación de Registro Sanitario:	No hay Registros Sanitarios
Alternativas en el PNUME:	Amfotericina B (como deoxicolato) 50mg inyectable (03 Registros Sanitarios vigentes)

III. Información que soporte la relevancia para la salud pública

La aspergilosis invasiva (AI) y otras enfermedades fúngicas invasivas (EFI) producidas por hongos filamentosos afectan principalmente a adultos y niños con neutropenia profunda y prolongada inducida por quimioterapia, pacientes con trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (TPH), y en menor medida los receptores de trasplante de órgano sólido (TOS)¹.

¹ J.Fortún et al. Recomendaciones sobre el tratamiento de la enfermedad fúngica invasiva por Aspergillus spp. y otros hongos filamentosos de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC). Actualización 2011. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2011;29(6):435-454



La AI es una causa importante de morbimortalidad en pacientes con leucemia aguda, síndrome mielodisplásico (SMD) y receptores de TPH, siendo la EFI más frecuente en TPH alogénico (alo-TPH)².

Se consideran pacientes de alto riesgo de desarrollo de AI aquellos con una neutropenia esperable mayor de 14 días, pacientes con leucemia mieloide aguda (LMA) o síndrome mielodisplásico (SMD) en tratamiento de inducción o en tratamiento de rescate por recaída o refractariedad, y los receptores de alo-TPH con enfermedad injerto contra huésped (EICH) grave. El uso de esteroides a dosis altas ($\geq 2\text{mg/kg}$) y prolongado ($> 2\text{semanas}$) de análogos de purinas o alemtuzumab, la selección de CD34 y la depleción de células T son factores de riesgo añadidos³.

Grupos de riesgo para aspergilosis y otros hongos filamentosos en pacientes oncohematológicos

Riesgo	Entidad	Profilaxis	Tratamiento empírico	Tratamiento anticipado
Bajo riesgo	Neutropenia < 7 días Mieloma múltiple Linfoma TPH autólogo	No	No	No
Riesgo moderado	Neutropenia 7-14 días LMA consolidación Alo-TPH < 40 años, HLA idénticos	Considerar ^a	Sí	Sí
Riesgo alto	Neutropenia > 14 días Inducción/rescate LMA/SMD Alo-TPH Alo-TPH cordón EICH	Sí	Sí	Sí

EICH: enfermedad injerto contra huésped; LMA: leucemia mieloide aguda; SMD: síndrome mielodisplásico; TPH: trasplante de progenitores hematopoyéticos.

^a Considerar factores de riesgo añadidos: esteroides a dosis altas ($\geq 2\text{ mg/kg}$) y prolongado ($> 2\text{ semanas}$), análogos de purinas o alemtuzumab, selección de CD34 y depleción de células T.

Micromedex. DRUGDEX® Evaluations⁴. Menciona:

- Lugar en la Terapia:

- La amfotericina B sigue siendo el fármaco de elección para la mayoría de las infecciones por hongos, pero está limitada por la toxicidad, lo que impide la escalada de dosis o la continuación de la terapia en las micosis graves. Concentraciones en los tejidos inadecuados pueden explicar el fracaso clínico con amfotericina B en muchas infecciones, sobre todo en pacientes inmunodeprimidos. La amfotericina B liposomal está diseñado para reducir la toxicidad de la amfotericina B, permitiendo dosis más altas para administrar y mejorar la eficacia. Esta formulación ha demostrado eficacia en una variedad de infecciones micóticas con evidencia de un índice terapéutico mejorado.
- Sin embargo, el coste del tratamiento con amfotericina B liposomal es una consideración importante, y puede superarse por la toxicidad reducida en muchos casos. Para un curso promedio de la terapia, el costo de la amfotericina B liposomal (AmBisome (R)) (promedio, \$ 13000) es al menos 100 veces mayor que la de la amfotericina B convencional (\$ 100 o menos), basado en datos de Suecia.
- Algunos estudios han informado de la relación coste-eficacia de la amfotericina B liposomal en ciertos casos (por ejemplo, el tratamiento de las infecciones fúngicas en

² J.Fortún et al. Recomendaciones sobre el tratamiento de la enfermedad fúngica invasiva por *Aspergillus* spp. y otros hongos filamentosos de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC). Actualización 2011. *EnfermInfeccMicrobiolClin*.2011;29(6):435–454

³ J.Fortún et al. Recomendaciones sobre el tratamiento de la enfermedad fúngica invasiva por *Aspergillus* spp. y otros hongos filamentosos de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC). Actualización 2011. *EnfermInfeccMicrobiolClin*.2011;29(6):435–454

⁴ Micromedex DRUGDEX® Evaluations. Amphotericin B Liposome. Fecha de acceso setiembre 2014. Disponible en http://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/ND_T/evidencexpert/ND_PR/evidencexpert/CS/DBD287/ND_App/Product/evidencexpert/DUPLICATIONSHIELDSYNC/5BC3E3/ND_PG/evidencexpert/ND_B/evidencexpert/ND_P/evidencexpert/PFActionId/evidencexpert.IntermediateToDocumentLink?docId=1738&contentSetId=31&title=AMPHOTERICIN+B+LIPOSOME&servicesTitle=AMPHOTERICIN+B+LIPOSOME



la médula ósea/receptores de trasplante de órgano). Sin embargo, esto no elimina la necesidad de comparaciones directas, controlados con la terapia convencional.

Applied Therapeutics⁵: Formulaciones de Amfotericina B.

Amphotericin B Formulations

Category	Amphotericin B (Fungizone)	Amphotericin B Lipid Complex (Abelcet)	Amphotericin B Colloidal Dispersion (Amphotec)	Liposomal Amphotericin B (AmBisome)	Amphotericin B in Lipid Emulsion	
FDA-approved indication	Life-threatening fungal infections Visceral leishmaniasis	Refractory or intolerant to AmB	Invasive Aspergillosis in patients refractory or intolerant to AmB	Empirical therapy in neutropenic FUO Refractory or intolerant to AmB Visceral leishmaniasis	NA	
Formulation						
Sterol	None	None	Cholesterol sulfate	Cholesterol sulfate (5) ^a	Safflower and soybean oils	
Phospholipid	None	DMPC and DMPG (7:3) ^d	None	EPC and DSPG (10:4) ^d	10–20 g/100 mL EPC >2.21 g/100 mL Glycerin >258 g/100 mL Variable	
Amphotericin B (Mole%)	34	33	50	10		
Particle size (nm)	<10	1,600–11,000	122(± 48)	80–120	333–500	
Manufacturer	Generic	Enzon	Intermune	Fujisawa Pharmaceuticals	Not applicable	
Stability	1 week at 2–8°C or 24 hours at 27°C	15 hours at 2–8°C or 6 hours at 27°C	24 hours at 2–8°C	24 hours at 2–8°C	Unstable	
Dosage and rate	0.3–0.7 mg/kg/d during 1–6 hours ^b	5 mg/kg/d at 2.5 mg/kg/hr	3–4 mg/kg/d during 2 hours	3–5 ^c mg/kg/d during 2 hours	Investigational: 1 mg/kg/d during 1–8 hours	
Lethal dose 50%	3.3 mg/kg	10–25 mg/kg	68 mg/kg	175 mg/kg	Unknown	
Pharmacokinetic Parameters						
Dose	0.5 mg/kg	5 mg/kg × 7 days	5 mg/kg × 7 days	2.5 mg/kg × 7 days	5 mg/kg × 7 days	0.8 mg/kg/day × 13 d
Serum Concentrations						
Peak	1.2 mcg/mL	1.7 mcg/mL	3.1 mcg/mL	31.4 mcg/mL	83.0 mcg/mL	2.13 mcg/mL
Trough	0.5 mcg/mL	0.7 mcg/mL		4.0 mcg/mL		0.42 mcg/mL
Half-life	91.1 hours	173.4 hours	28.5 hours	6.3 hours	6.8 hours	7.75 hours
Volume of distribution	5.0 L/kg	131.0 L/kg	4.3 L/kg	0.16 L/kg	0.10 L/kg	0.45 L/kg
Clearance	38.0 mL/hr/kg	436.0 mL/hr/kg	0.117 mL/hr/kg	22.0 mL/hr/kg	11.0 mL/hr/kg	37.0 mL/hr/kg
AUC	14 mcg/mL · hr	17 mcg/mL · hr	43.0 mcg/mL · hr	197 mcg/mL · hr	555 mcg/mL · hr	26.37 mcg/mL · hr

^a Molar ratio of each component, respectively.

^b No benefit for longer infusions.

^c Doses greater than 10 mg/kg have no benefit.

AmB, amphotericin B; AUC, area under the curve; DMPC, dimyristoyl phosphatidylcholine; DMPG, dimyristoyl phosphatidylglycerol; DSPG, distearoylphosphatidylglycerol; EPC, egg phosphatidylcholine; FDA, US Food and Drug Administration; FUO, fever of unknown origin; NA, not applicable.

IV. Tratamiento

Up ToDate. Drug information⁶. Indica:

- Mecanismo de acción:

Se une a ergosterol alterando la permeabilidad de la membrana celular de los hongos susceptibles y provocando fugas de los componentes celulares con posterior muerte

⁵ Koda-Kimble & YoungS. Applied Therapeutics. The Clinical Use of Drugs. Tenth Edition. 2013.

⁶ Up ToDate. Liposomal amphotericin B. Fecha de acceso setiembre 2014. Disponible en http://www.uptodate.com/contents/liposomal-amphotericin-b-drug-information?source=search_result&search=amphotericine+B&selectedTitle=7-150



celular. Mecanismo propuesto sugiere que la anfotericina causa una estimulación dependiente de la oxidación de los macrófagos (Lyman, 1992).

- Dosificación: Adultos

Rango de dosis habitual: I.V: 3-6mg/kg/día;

Nota: Las dosis más altas (7,5 a 15mg/kg/día) se han utilizado clínicamente en casos especiales.

o Indicación específica de dosificación: I.V:

- La meningitis criptocócica (VIH-positivo): 6mg/kg/día o 4.6mg/kg/día en combinación con la adición de flucitosina oral de 25mg/kg 4 veces al día (combinación off label; CDC, 2009)
- Terapia candidiasis empírica: 3-5mg/kg/día (Pappas, 2009)
- Endocarditis: IV: 3-5mg/kg/día (con o sin flucitosina 25mg/kg 4 veces al día) durante 6 semanas después de la sustitución de la válvula. (Pappas, 2009)
- Sinusitis micótica: Los pocos datos en pacientes inmunocomprometidos han demostrado eficacia con 3-10mg/kg/día (Barron, 2005; Pagano, 2004; Rokicka, 2006)
- Meningitis, graves o en pacientes que no mejoran con la monoterapia con voriconazol (uso off label): IV: 5-6mg/kg/día en combinación con voriconazol para ≥ 3 meses; una dosis más alta (7,5mg/kg/día) puede ser considerada en pacientes que no están mejorando.
- Osteoarticular candidiasis: IV: 3-5mg/kg/día durante varias semanas, seguida de fluconazol durante 6-12 meses (osteomielitis) o 6 semanas (artritis séptica)
- Infección osteoarticular, graves o en pacientes con inestabilidad clínica (uso off label): IV: 5mg/kg/día en combinación con voriconazol para ≥ 3 meses.
- Las infecciones fúngicas sistémicas (Aspergillus, Candida, Cryptococcus): 3-5mg/kg/día.

En general la dosis para la enfermedad invasiva por Candida es: 3-5mg/kg/día con flucitosina oral de 25mg/kg 4 veces al día (combinación off label; Pappas, 2009)

Meningitis por Candida: 3-5mg/kg/día con flucitosina oral de 25mg/kg 4 veces al día (combinación off label; Pappas, 2009)

Histoplasmosis (uso off label): 3-5mg/kg/día (CDC, 2009)

- Dosificación: Pediatría

Rango de dosis habitual: meses Niños ≥ 1 : IV: 3-6mg/kg/día

o Indicación específica de dosificación: Niños ≥ 1 mes: IV:

- Terapia empírica: 3mg/kg/día
- Infecciones fúngicas sistémicas (Aspergillus, Candida, Cryptococcus): 3-5mg/kg/día
- Las infecciones fúngicas sistémicas (VIH-expuestos /-positivo; (uso off label):
Aspergilosis: 5mg/kg/día una vez al día
Candida, invasivo: 5mg/kg/día una vez al día (puede considerar la adición de flucitosina oral para la enfermedad grave)
Meningitis criptocócica: 4-6mg/kg/día una vez al día más flucitosina oral
Cryptococcus, diseminada (no-CNS): 3-5mg/kg/día (se puede considerar la adición de flucitosina oral)
Histoplasmosis: 3-5mg/kg/día una vez al día



La Agencia Española de Medicamentos de Productos Sanitarios (AEMPS)⁷: Posología:

La concentración recomendada para la administración intravenosa es desde 0.2mg/ml a 2mg/ml de amfotericina B, como (AmBisome). La dosis de amfotericina B (en liposomas) (AmBisome), se debe ajustar a los requerimientos específicos de cada paciente.

- Para micosis sistémicas confirmadas y tratamiento empírico, el tratamiento generalmente comienza con una dosis diaria de 1mg/kg de peso, y se puede incrementar paulatinamente a 3mg/kg. En casos concretos de infecciones micóticas extremadamente graves se pueden utilizar dosis de hasta 5mg/kg/día.
- En el tratamiento empírico de infecciones fúngicas no se observaron diferencias estadísticamente significativas en eficacia entre las dosis de 1mg/kg/día y 3mg/kg/día. En un estudio de aspergillosis invasiva, tampoco se observaron diferencias estadísticamente significativas en eficacia entre 1mg/kg/día y 4mg/kg/día.
- En el tratamiento de la leishmaniasis visceral, se puede utilizar la dosis de 1 a 1.5mg/kg/día durante 21 días o alternativamente una dosis de 3mg/kg/día durante 10 días. En pacientes inmunocomprometidos (ej. HIV positivos) con leishmaniasis visceral, se puede utilizar la dosis de 1 a 1.5mg/kg/día durante 21 días. Debido al riesgo de recurrencias, puede que se necesite una terapia de mantenimiento o de reinducción.
- Pacientes de edad avanzada: No se requiere alteración en la dosis ni en la frecuencia de dosificación.
- Insuficiencia renal: En estudios clínicos, amfotericina B (en liposomas) (AmBisome) ha sido administrado a pacientes con insuficiencia renal preexistente, a dosis de entre 1 y 3mg/kg/día, sin que se necesitara ajuste en la dosis ni en la frecuencia de administración. Se debería evitar la administración de amfotericina B (en liposomas) (AmBisome) en pacientes sometidos a hemodiálisis o procesos de filtración, durante el proceso.
- Insuficiencia hepática: No hay datos disponibles para realizar una recomendación posológica en pacientes con insuficiencia hepática.
- Población pediátrica: Los pacientes pediátricos han recibido amfotericina B (en liposomas) (AmBisome) a dosis comparables a las utilizadas en adultos, según kg de peso corporal, sin ningún caso de aparición de reacciones adversas inusuales.
- Forma de administración: Amfotericina B (en liposomas) (AmBisome) se debe administrar por perfusión intravenosa durante un periodo comprendido entre 30 y 60 minutos.

El British National Formulary (BNF)⁸. Indica:

La amfotericina por infusión intravenosa se utiliza para el tratamiento de infecciones fúngicas sistémicas y es activo contra la mayoría de los hongos y levaduras. La unión a proteínas es elevada y penetra poco en los fluidos y tejidos del cuerpo. Cuando se administra por vía parenteral amfotericina es tóxico y los efectos secundarios son comunes. Las formulaciones lipídicas de amfotericina (Abelcet® y AmBisome®) son significativamente menos tóxicos y se recomiendan cuando la formulación convencional de la amfotericina está contraindicada debido a la toxicidad, especialmente nefrotoxicidad o cuando la respuesta a la amfotericina convencional es insuficiente; formulaciones lipídicas de amfotericina son más caras para el tratamiento sistémico de infecciones fúngicas.

⁷ AEMPS. Agencia Española de Medicamentos de Productos Sanitarios. Amfotericina B (en liposomas). Fecha de acceso setiembre 2014. Disponible en http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/61117/FT_61117.pdf

⁸ BNF. amfotericina B. Fecha de acceso setiembre 2014. Disponible en <https://www.medicinescomplete.com/mc/bnf/current/PHP3721-ambisome.htm#PHP3721-ambisome>



Aspergillosis

BestPractice⁹. Indica:
En sospecha de aspergillosis invasiva

Patient group	Treatment line	Treatment <small>show all</small>
suspected invasive aspergillosis	1st	<p>▼ liposomal amphotericin B or echinocandin</p> <ul style="list-style-type: none"> → In high-risk patients, empirical therapy may be used when the diagnosis of invasive aspergillosis is suspected: for example, neutropenic patients with fever unresponsive to broad-spectrum antibacterial agents without an obvious focus of infection. Fever may be due to non-fungal aetiology. However, since the diagnosis is difficult to confirm, antifungal drugs are frequently employed. Lipid formulations of amphotericin B or an echinocandin are used in these cases. [85] <small>Evidence A</small> → Voriconazole is not indicated for empirical therapy (clinical features suggestive of the infection without further confirmation from radiology, serology). <p>Primary options</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 2px; margin-bottom: 2px;">amphotericin B liposomal: 3 mg/kg/day intravenously</div> <p>OR</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 2px; margin-bottom: 2px;">amphotericin B lipid complex: 1 to 1.5 mg/kg/day intravenously</div> <p>OR</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 2px;">caspofungin: 70 mg intravenously on day 1, followed by 50 mg once daily</div>

BestPractice¹⁰. Indica:
En aspergillosis invasiva confirmada:

Patient group	Treatment line	Treatment <small>show all</small>
confirmed invasive aspergillosis	1st	<p>▼ antifungal agents</p> <ul style="list-style-type: none"> → Voriconazole is the drug of choice in the treatment of confirmed/probable invasive aspergillosis. High-risk patients with a suggestive CT scan and/or positive biomarkers (e.g., serum galactomannan) are also candidates for pre-emptive therapy with voriconazole. Invasive procedures may not yield positive results or may be difficult to perform, so voriconazole is employed on the basis of a presumptive diagnosis. [98] <small>Evidence B</small> → Within a few days, administration of voriconazole may be changed from the intravenous to the oral route. → Clinical improvement may be noted within 5 to 7 days of therapy; radiologically the condition may worsen before improvement. → The alternative drug to voriconazole is a lipid formulation of amphotericin B, either amphotericin B lipid complex or liposomal amphotericin B. [90] [91] [92] <small>Evidence B</small> → Treatment with echinocandins (e.g., caspofungin and micafungin) may be used as monotherapy or in combination with a lipid formulation of amphotericin B or voriconazole. In critically ill patients, combination therapy may be attempted. → Duration of therapy is decided in the light of clinical/radiological improvement and restoration of immune status. Optimal duration is unclear; in general, therapy may be given for 6 to 12 weeks. [2]

⁹ BestPractice. Fecha de acceso setiembre 2014. Disponible en <http://bestpractice.bmj.com/best-practice/monograph/1062/treatment/details.html#expsec-2>

¹⁰ BestPractice. Fecha de acceso setiembre 2014. Disponible en <http://bestpractice.bmj.com/best-practice/monograph/1062/treatment/details.html#expsec-2>



Primary options
voriconazole: 6 mg/kg intravenously every 12 hours on day 1, followed by 4 mg/kg intravenously/orally every 12 hours
OR
amphotericin B liposomal: 3 mg/kg/day intravenously
Secondary options
caspofungin: 70 mg intravenously on day 1, followed by 50 mg once daily
OR
micafungin: 150 mg intravenously once daily
Tertiary options
caspofungin: 70 mg intravenously on day 1, followed by 50 mg once daily or micafungin: 150 mg intravenously daily
-- AND --
voriconazole: 6 mg/kg intravenously every 12 hours on day 1, followed by 4 mg/kg intravenously/orally every 12 hours or amphotericin B liposomal: 3 mg/kg/day intravenously or amphotericin B lipid complex: 1 to 1.5 mg/kg/day intravenously

J. Fortún et al.¹¹: Tratamiento empírico.

El tratamiento antifúngico empírico no debe ser una pauta rutinaria sino que se debe reservar para pacientes de alto riesgo. Para esta indicación se considera indicado el uso de una formulación lipídica de AmB (A-I), voriconazol (A-II) y caspofungina (A-I).

Tratamiento de primera línea en aspergilosis invasiva en pacientes oncohematológicos¹²:

Fármaco	IDSA	ECIL	SEIMC
Voriconazol	A-I	A-I	A-I
AmB-L	A-I	B-I	A-I ^a
ABCL		B-II	ND
Caspofungina		C-II	C-II
Micafungina			ND
Itraconazol		C-III	D-III ^b
Posaconazol		ND	ND
Combinación	B-II	D-III	C-III ^c

ABCL: AmB en complejo lipídico; AI: aspergilosis invasiva; AmB-L: anfotericina liposomal; ECIL: *European Conference on Infections in Leukemia*; IDSA: *Infectious Diseases Society of America*; ND: no datos o datos insuficientes; SEIMC: Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica.

^a Dosis recomendada: 3 mg/kg/d (comparado con 10 mg/kg/d).

^b Existiendo voriconazol no se considera indicado emplear itraconazol en tratamiento de primera línea. Solo en el caso de que no se pudiera emplear voriconazol y sí itraconazol, cabría emplear este agente (CIII).

^c Valorar en pacientes graves, con enfermedad diseminada y en aquellos con afectación del sistema nervioso central.

¹¹ J. Fortún et al. Recomendaciones sobre el tratamiento de la enfermedad fúngica invasiva por *Aspergillus* spp. y otros hongos filamentosos de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC). Actualización 2011. *EnfermInfeccMicrobiolClin*.2011;29(6):435–454

¹² J. Fortún et al. Recomendaciones sobre el tratamiento de la enfermedad fúngica invasiva por *Aspergillus* spp. y otros hongos filamentosos de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC). Actualización 2011. *EnfermInfeccMicrobiolClin*.2011;29(6):435–454



Histoplasmosis:

BestPractice¹³. Indica las siguientes opciones del tratamiento:

Es una enfermedad infecciosa causada por el hongo *Histoplasma capsulatum*. No es transmisible de persona a persona, pero se adquiere a partir de la exposición por inhalación a las esporas infecciosas que se encuentran en suelo contaminado con excremento de aves o murciélagos.

disseminated disease (non-pregnant)

→ ambulatory

1st

▼ azole antifungals

- Azole antifungals are recommended for these patients. Serum levels of itraconazole are generally higher with the solution formulation, and this should be used for treatment whenever possible.
- Fluconazole demonstrates lower activity against the fungus and is reserved for patients who are intolerant of or refractory to itraconazole. Should be used in consultation with infectious disease expert.
- Itraconazole levels should be therapeutically monitored at least 2 weeks after initiation of therapy, and random serum itraconazole levels of ≥ 1 microgram/mL are recommended for effective therapy.
- Liver enzymes should be checked before initiation of therapy; at weeks 1, 2, and 4 after initiating treatment; and every 3 months thereafter (if applicable) until end of therapy.
- Chest x-ray should be obtained at 4- to 6-month intervals, and treatment should be continued for at least 12 months or until complete resolution on chest x-ray, whichever comes later. [1]
- In HIV-infected patients, itraconazole can safely be discontinued after at least 1 year if they are receiving highly active antiretroviral therapy, CD4 count is >150 cells/mL, blood culture results are negative, and Histoplasma serum and urine antigen levels are <2 nanograms/mL. [17]

Primary options

itraconazole: children: 5 mg/kg orally once daily; adults: 200 mg orally three times daily initially for 3 days, followed by 200 mg orally once or twice daily

Secondary options

fluconazole: children: 10-12 mg/kg orally once daily, maximum 400 mg/day; adults: 400 mg orally once daily on day 1, followed by 200-400 mg orally once daily

¹³ BestPractice. Fecha de acceso setiembre 2014. Disponible en <http://bestpractice.bmj.com/best-practice/monograph/1062/treatment/details.html#expsec-2>



hospitalised

1st

▼ **amphotericin B**

- For these patients, intravenous amphotericin B is required for 1 to 2 weeks before switching to an oral agent for maintenance.
- In patients with AIDS, liposomal amphotericin B has been associated with a higher response rate and lower mortality than the deoxycholate formulation. [33]
- Amphotericin B deoxycholate is well tolerated in children and preferred over lipid formulations. [1]

Primary options

amphotericin B liposomal: children and adults: 3-5 mg/kg/day intravenously

OR

amphotericin B (lipid formulation): children and adults: 5 mg/kg/day intravenously

OR

amphotericin B deoxycholate: children and adults: 0.7 to 1 mg/kg/day intravenously

Applied Therapeutics¹⁴.
Tratamiento de Histoplasmosis:

Treatment of Histoplasmosis

Disease	Primary	Secondary
Acute Pulmonary		
Prolonged symptomatology (> 2 weeks)	Resolves spontaneously	N/A
Immunocompromised ^a	ITZ 50–100 mg/d (3–6 months) ^b	AmB 0.3–0.5 mg/kg/d ^b
Respiratory distress (Pao ₂ <70 mm Hg)	AmB lipid formulation 3–5 mg/kg/d ^a	AmB 0.3–0.5 mg/kg/d
	AmB 0.5–1.0 mg/kg/d	ITZ 1.5–2.8 mg/kg/d (≥6 months) ^b
	(TD 250–500 mg) ± corticosteroids	ITZ (has not been investigated in life-threatening situations)
	(methylprednisolone 0.5–1 mg/kg) × 1–2 weeks	
Chronic Pulmonary		
Active	ITZ (1.5–2.8 mg/kg/d 9 months) ^{b,c}	AmB 0.5 mg/kg/day ^c
Inactive		or KTZ 400 mg/day (≈6 mos)
Histoplasmosis	No treatment	N/A
Mediastinal fibrosis	Surgery ^d	N/A
Systemic Disease		
	AmB (TD recommended: 35 mg/kg) or lipid AmB then ITZ 2.8 mg/kg/d × up to 12 months ^b	Fluconazole 400–800 mg/d ^e

^a Lipid formulations of amphotericin B are preferable to generic amphotericin B in HIV-infected patients.¹⁴⁸

^b Treatment should be continued until the patient is symptomfree and culture negative for 3 months. The recommendations for duration of therapy or total doses should be used only as guides for initial therapy based upon the IDSA 2007 Guideline.¹⁴⁷

^c Indicated only for serious symptoms (i.e., hemoptysis).

^d ITZ 200 mg daily or twice a day for 6–18 months for most patients.

^e Fluconazole should only be used in patients who cannot take ITZ.

AmB, amphotericin B deoxycholate; ITZ, itraconazole; KTZ, ketoconazole; TD, total dose.

Recomendación de Guía de Práctica Clínica (GPC)

La Guía de la AIDS¹⁵ Indica:

En un ensayo clínico aleatorizado la amfotericina B liposomal (IV) (3mg/kg/día) fue más efectiva que amfotericina B deoxicolato IV estándar (0.7mg/kg/día), indujo una respuesta más rápida y completa, redujo la mortalidad, y la reducción de toxicidad. Basándose en

¹⁴ Koda-Kimble & YoungS. Applied Therapeutics. The Clinical Use of Drugs. Tenth Edition. 2013.

¹⁵ AIDSinfo. Guidelines for Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents. Fecha de acceso setiembre 2014. Disponible en <http://aidsinfo.nih.gov/guidelines>



estos hallazgos, los pacientes con histoplasmosis diseminada de moderadamente grave a severa deben ser tratados con amfotericina B liposomal IV (3mg/kg/día) durante al menos 2 semanas o hasta que clínicamente mejoren (AI). Otra formulación lipídica de amfotericina B se puede utilizar en la misma dosis si el costo es una preocupación, o en pacientes que no toleran la amfotericina B liposomal (AIII). Disminuir la terapia a itraconazol oral, 200mg 3 veces al día durante 3 días, y luego 200mg dos veces al día, y se debe dar por un total de al menos 12 meses (AII). Debido a las posibles interacciones farmacológicas entre itraconazol y los inhibidores de la proteasa es aconsejable obtener niveles séricos de itraconazol después de 2 semanas de tratamiento.

En los pacientes con histoplasmosis diseminada menos grave, la terapia inicial apropiada es itraconazol oral, 200mg 3 veces al día durante 3 días, seguido de 200mg dos veces al día (AII). La formulación líquida de itraconazol, es preferible darse con el estómago vacío, porque se absorbe mejor y no requiere de ácido gástrico para su absorción, pero es bien tolerada como la formulación en cápsulas, que debe darse con los alimentos.

La histoplasmosis pulmonar aguda en un paciente infectado por el VIH con inmunidad intacta, con recuento de CD4 > 300 células/mm³, debe gestionarse de una manera similar a la utilizada por un huésped no inmunodeficiente (AIII).

En pacientes con meningitis confirmado, amfotericina B liposomal debe administrarse como terapia inicial a una dosis de 5mg/kg/día durante 4 a 6 semanas (AIII). Esto debe ser seguido por la terapia de mantenimiento con itraconazol a dosis de 200mg 2 o 3 veces al día durante al menos 1 año y hasta la resolución de los hallazgos del LCR anormales (AIII).

Cryptococcosis:

BestPractice¹⁶. Indica las opciones del tratamiento:

La criptococosis es una micosis oportunista causada por especies de Cryptococcus. Cryptococcus neoformans var. Grubii y Cryptococcus neoformans causan morbilidad y mortalidad, especialmente en las poblaciones inmunodeprimidas, como las personas con VIH. En ocasiones, las personas con problemas del sistema inmunológico aparentes desarrollan criptococosis, en especial Cryptococcus var. Gattii.

HIV-negative

- immunocompetent: mild-moderate pulmonary or extrapulmonary non-CNS disease, or asymptomatic with positive culture
- 1st

antifungal therapy

- Patients may have a positive lung culture or serum cryptococcal polysaccharide antigen (sCRAG).
- Fluconazole is the first-choice antifungal treatment in these patients. The duration of therapy is based on disease resolution but is normally 6 to 12 months for those with symptoms and 3 to 6 months for asymptomatic patients. If this is not an option, itraconazole can be given for 6 to 12 months, ~~if available~~ and if azole therapy is contraindicated (e.g., pregnancy), amphotericin B is recommended. [35] ~~if available~~. The toxicity of the latter should always be considered. [35] Lipid formulations of amphotericin B can be used as an alternative to amphotericin B deoxycholate in patients with significant renal disease. [27] ~~Evidence A~~. Amphotericin B should be given as a slow intravenous infusion.
- Fluconazole is usually well tolerated. Although fluconazole resistance has been reported with *Cryptococcus neoformans*, it is rare in some countries, such as the US. [40] and susceptibility testing is not routinely recommended unless there is relapse or treatment failure. [27] [35] [37]
- Azole antifungals should be avoided during the first trimester of pregnancy, because of the risk of teratogenicity, and should be used during pregnancy only if the benefits outweigh the risks. [27] [43] [39] Breastfeeding should not be undertaken if azole antifungals are used for treatment in the postpartum period.

Primary options

fluconazole: 400 mg orally once daily for six months

¹⁶ BestPractice. Fecha de acceso setiembre 2014. Disponible en <http://bestpractice.bmj.com/best-practice/monograph/1062/treatment/details.html#expsec-2>



2nd

Secondary options

itraconazole: 400 mg/day orally given in 1-2 divided doses for six months

Tertiary options

amphotericin B deoxycholate: 0.7 to 1 mg/kg intravenously once daily

OR

amphotericin B liposomal: 3-6 mg/kg intravenously once daily

▼ **change to amphotericin B ± flucytosine**

→ In the case of treatment failure, all patients initially treated with fluconazole should have the therapy changed to amphotericin B, with or without flucytosine, until clinical response is achieved. Liposomal amphotericin B should also be considered. [27] Higher doses of fluconazole with flucytosine may also be useful. [27]

→ Amphotericin B should be given as a slow intravenous infusion.

→ Azole antifungals should be avoided during the first trimester of pregnancy, because of the risk of teratogenicity, and should be used during pregnancy only if the benefits outweigh the risks. [27] [43] [39] Breastfeeding should not be undertaken if azole antifungals are used for treatment in the postpartum period.

Primary options

amphotericin B deoxycholate: 0.7 to 1 mg/kg intravenously once daily

OR

amphotericin B deoxycholate: 0.7 to 1 mg/kg intravenously once daily
and
flucytosine: 100 mg/kg/day orally given in divided doses every 6 hours**Secondary options**

amphotericin B liposomal: 3-6 mg/kg intravenously once daily

OR

amphotericin B liposomal: 3-6 mg/kg intravenously once daily
and
flucytosine: 100 mg/kg/day orally given in divided doses every 6 hours**Tertiary options**fluconazole: 400 mg orally once daily
and
flucytosine: 100 mg/kg/day orally given in divided doses every 6 hours**HIV-positive**

- mild-moderate pulmonary or extrapulmonary non-CNS disease, or asymptomatic with positive culture

1st

▼ **antifungal therapy**

→ All HIV-positive patients, including those who are asymptomatic, require treatment, owing to the high risk of disseminated or CNS infection. [35] [36] [41] Evidence A. Patients may have a positive lung culture or serum cryptococcal polysaccharide antigen (sCRAG).

→ Fluconazole is the first-choice antifungal treatment in these patients. The duration of therapy is lifelong or for a minimum of 6-12 months, followed by secondary prophylaxis. [34] Secondary prophylaxis with fluconazole may be discontinued depending on the response to highly active antiretroviral treatment (HAART) (i.e., CD4 cell counts ≥ 100 cells/microlitre, undetectable viral loads on HAART for >3 months, minimum of 1 year of azole antifungal chronic maintenance therapy after successful treatment of cryptococcosis). [27] If fluconazole is not an option, itraconazole (or 1-2 years, depending on the response to HAART) can be given. [34] [35] Evidence C. Another possible therapy is 10 weeks of fluconazole plus flucytosine, although toxicity limits the use of this treatment. [35]

→ If azole therapy is contraindicated (e.g., pregnancy), amphotericin B with or without flucytosine is recommended.

→ Azole antifungals should be avoided during the first trimester of pregnancy, because of the risk of teratogenicity, and should be used during pregnancy only if the benefits outweigh the risks. [27] [43] [39] Breastfeeding should not be undertaken if azole antifungals are used for treatment in the postpartum period.

Primary options

fluconazole: 400 mg orally once daily



2nd

Secondary options

itraconazole: 400 mg/day orally given in 1-2 divided doses

OR

fluconazole: 400 mg orally once daily
and
flucytosine: 100 mg/kg/day orally given in divided doses every 6 hours

OR

amphotericin B deoxycholate: 0.7 to 1 mg/kg intravenously once daily

OR

amphotericin B deoxycholate: 0.7 to 1 mg/kg intravenously once daily
and
flucytosine: 100 mg/kg/day orally given in divided doses every 6 hours

↘ **change to amphotericin B ± flucytosine**

- Patients may have a positive lung culture or serum cryptococcal polysaccharide antigen (sCRAG).
- Treatment failure is defined as the lack of clinical improvement after 2 weeks of therapy (including management of increased intracranial pressure, with continued positive cultures) or relapse after initial clinical response (i.e., recurrence of symptoms with a positive CSF culture after ≥4 weeks of treatment). [27] All patients initially treated with fluconazole should have their therapy changed to amphotericin B, with or without flucytosine, until clinical response is achieved. Liposomal amphotericin B should also be considered. [27] Higher doses of fluconazole with flucytosine may also be useful. [27]
- Amphotericin B should be given as a slow intravenous infusion.
- Azole antifungals should be avoided during the first trimester of pregnancy, because of the risk of teratogenicity, and should be used during pregnancy only if the benefits outweigh the risks. [27] [43] [39] Breastfeeding should not be undertaken if azole antifungals are used for treatment in the postpartum period.

Primary options

amphotericin B deoxycholate: 0.7 to 1 mg/kg intravenously once daily

OR

amphotericin B deoxycholate: 0.7 to 1 mg/kg intravenously once daily
and
flucytosine: 100 mg/kg/day orally given in divided doses every 6 hours

Secondary options

amphotericin B liposomal: 3-6 mg/kg intravenously once daily

OR

amphotericin B liposomal: 3-6 mg/kg intravenously once daily
and
flucytosine: 100 mg/kg/day orally given in divided doses every 6 hours

Tertiary options

fluconazole: 400 mg orally once daily
and
flucytosine: 100 mg/kg/day orally given in divided doses every 6 hours

Recomendación de Guía de Práctica Clínica

La Guía AIDS¹⁷ Indica:

El tratamiento de la criptococosis se compone de tres fases: inducción, consolidación, y la terapia de mantenimiento. El tratamiento de inducción preferido para la meningitis criptocócica y otras formas de criptococosis extrapulmonar es amfotericina B formulación

¹⁷ AIDSinfo. Guidelines for Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents. Fecha de acceso setiembre 2014. Disponible en <http://aidsinfo.nih.gov/guidelines>



lipídica en combinación con flucitosina (AI). Históricamente, la amfotericina B deoxicolato fue la formulación preferida a una dosis de 0.7 a 1.0mg/kg/día (AI). Sin embargo, sobre la base de la creciente evidencia que las formulaciones lipídicas de amfotericina B son efectivas para la criptococosis diseminada deben utilizarse como la formulación preferida (AI), sobre todo en pacientes que sufren de disfunción renal clínicamente significativa durante el tratamiento o que están en riesgo de desarrollarla. El estudio CLEAR no comparativo demostró una tasa de respuesta del 58% en pacientes infectados con VIH tratados con el complejo lipídico de amfotericina B a dosis media de 4.4mg/kg diarios. En un estudio holandés y australiano, un curso de 3 semanas de la amfotericina B liposomal (4mg/kg/día) resultó más rápida la esterilización del LCR que la amfotericina B deoxicolato (0.7mg/kg/día). Una comparación recientemente publicada de la amfotericina B deoxicolato (0.7mg/kg/día), y amfotericina B liposomal (3mg/kg o 6mg/kg al día) mostró una eficacia similar para los tres regímenes, pero fue menos nefrotóxica con 3mg/kg/día de amfotericina B liposomal.

Por lo tanto, la amfotericina B liposomal, en una dosis de 3 a 4mg/kg/día, se recomienda como formulación preferida para la terapia de inducción primaria (AI), basada en la experiencia clínica y la toxicidad renal reducida en comparación con amfotericina B deoxicolato. El complejo lipídico de amfotericina B en una dosis de 5mg/kg/día es una alternativa (BII).

Las formulaciones de amfotericina B se deben combinar con flucitosina en dosis de 100mg/kg/día distribuidos en 4 tomas para ≥ 2 semanas en pacientes con función renal normal y es el régimen preferido para la terapia de inducción primaria (AI). La función renal debe ser estrechamente monitorizada y la dosis de flucitosina debe ajustarse en consecuencia para los pacientes con insuficiencia renal. La adición de flucitosina a la amfotericina B durante el tratamiento agudo está asociada con una rápida esterilización de LCR. Un ensayo clínico aleatorizado reciente también mostró que la combinación de amfotericina B deoxicolato en una dosis de 1.0mg/kg/día en combinación con flucitosina se asoció con una mejor supervivencia en comparación con la misma dosis de amfotericina B sin flucitosina.

La amfotericina B deoxicolato en combinación con fluconazol 400mg/día fue inferior a la amfotericina B en combinación con flucitosina para despejar *Cryptococcus* CSF. Sin embargo, en dos ensayos aleatorizados, amfotericina B y fluconazol 800mg/día fue favorable en comparación con amfotericina B sola. Por lo tanto, la amfotericina B deoxicolato o formulaciones lipídicas de amfotericina B solas o combinadas con fluconazol 800mg/día pueden ser opciones viables en algunas circunstancias, pero son alternativas menos preferibles que las formulaciones lipídicas de amfotericina B combinada con flucitosina (BI).

Fluconazol (400-800mg/día) en combinación con flucitosina es también una alternativa potencial a los regímenes de amfotericina B (BII). Fluconazol solo, basado en la actividad fungicida temprano, es inferior a la amfotericina B para la terapia de inducción y se recomienda sólo para pacientes que no pueden tolerar o no responden al tratamiento estándar. Si se utiliza para la terapia de inducción primaria, la dosis inicial diaria debe ser de 1200mg (CII).

Meningitis Fúngica:

BestPractice¹⁸. Indica las opciones del tratamiento:

¹⁸ BestPractice. Fecha de acceso octubre 2014. Disponible en <http://bestpractice.bmj.com/best-practice/monograph/541/treatment/details.html#expsec-10>



cryptococcal

1st

induction therapy with amphotericin B + flucytosine or fluconazole

- Treatment is started as soon as the diagnosis is made, since untreated disease is uniformly fatal.
- The optimal induction therapy for cryptococcal meningitis is 2 weeks of intravenous amphotericin B plus flucytosine. Fluconazole should be substituted for flucytosine if flucytosine is not available. If the patient is unable to receive amphotericin B, then the recommended therapy is high-dose fluconazole plus flucytosine. In settings where neither amphotericin B nor flucytosine is available, high-dose oral fluconazole alone is still recommended.
- Recommendations for the duration of induction and the formulation of amphotericin B differ for HIV-associated, transplant-associated, and non-HIV, non-transplant disease. A lipid formulation is preferred in transplant patients. Renal and haematological profiles must be monitored closely (especially in HIV-related nephropathy). Renal impairment may be reduced by saline and fluid loading, provided that there are no contraindications. [90]
- Potassium and magnesium must be monitored and replaced if necessary.
- A fall in Hb of around 20% occurs within 2 weeks of starting amphotericin B. [91] and transfusion may be required. Thrombophlebitis is common.
- Some experts recommend measurement of serum flucytosine levels 2 hours after dosing, optimal levels being 30-80 micrograms/mL. [61]
- Combination of amphotericin B and flucytosine, compared with amphotericin B alone, was associated with improved survival in cryptococcal meningitis; however, there was no survival benefit from combining amphotericin B and fluconazole. [74]
- Treatment of cryptococcal meningitis in HIV-infected patients is complicated by the development of immune reconstitution inflammatory syndrome in nearly 1 in 8 patients. [16]

Primary options

amphotericin B deoxycholate: 0.7 to 1 mg/kg/day intravenously for 2 weeks
 or
 amphotericin B liposomal: 4-6 mg/kg/day intravenously for 2 weeks

-- AND --

flucytosine: 100 mg/kg/day orally given in divided doses every 6 hours for 2 weeks
 or
 fluconazole: 800 mg orally/intravenously once daily for 2 weeks

plus

maintenance therapy with fluconazole

- After the 8-week consolidation phase, the patient should be switched to low-dose fluconazole for long-term maintenance therapy.
- In patients with HIV-associated cryptococcal meningitis, maintenance therapy should be continued until CD4 count is >100-200 cells/mL and the viral load is undetectable for 6 to 12 months on antiretroviral therapy. [75] Evidence C
- It is unclear how long patients with non-HIV-associated cryptococcal meningitis should receive maintenance therapy. In the absence of data, most patients, depending on response to antifungal treatment and reversibility of immunosuppression, are maintained on fluconazole for 6 to 12 months.

Primary options

fluconazole: 200-400 mg orally once daily



Mucormycosis

BestPractice¹⁹. Indica las opciones del tratamiento:

La mucormicosis es un grupo de infecciones causadas por hongos de moho en la clase previamente conocidos como Zygomycetes, ahora re-llamada Glomeromycetes. Las manifestaciones más comunes son las infecciones rino-órbito-cerebral, seguidas de pulmonar, cutánea, diseminada e infecciones gastrointestinales.

Patient group	Treatment line	Treatment <small>show all</small>
all patients	1st	<p>▼ amphotericin B</p> <ul style="list-style-type: none"> → Recommended as first-line treatment. [1] Belongs to the polyene class of antifungals and is the most effective therapy against agents of mucormycosis. → Deoxycholate, liposomal, and lipid formulations are all used. However, there are no studies comparing different doses. → Lipid formulations minimise renal dysfunction and infusion reactions. → Duration of therapy depends on clinical response. <p>Primary options</p> <p>amphotericin B liposomal: 3-5 mg/kg intravenously once daily; doses up to 10 mg/kg/day have been reported if no response to initial dose.</p> <p>OR</p> <p>amphotericin B deoxycholate: 1 to 1.5 mg/kg intravenously once daily.</p> <p>OR</p> <p>amphotericin B lipid complex: 5 to 7.5 mg/kg intravenously once daily.</p>
	2nd	<p>▼ posaconazole</p> <ul style="list-style-type: none"> → Posaconazole, from the azole class of antifungals, has been used as a salvage therapy in cases of failure or inability to tolerate amphotericin B. → Posaconazole requires about 1 week to reach steady-state serum concentrations and, hence, should not be the initial therapy for a patient with mucormycosis unless amphotericin B is not tolerated. → Meals with high fat content are essential for absorption and good serum levels. Patients who cannot tolerate food or nutritional supplements are given a lower dose more frequently each day without food. → Combination therapy with amphotericin B has a synergistic effect against agents of mucormycosis in vitro, possibly due to the enhanced ability of posaconazole to enter the fungus once amphotericin B, a polyene, has destabilised the fungal cell wall membrane by binding to it. [33] However, more studies in vivo and in humans are needed to better define the role of combination therapy. <p>Primary options</p> <p>posaconazole: 800 mg/day orally given in 2-4 divided doses</p>

V. Resumen de la evidencia comparativa en eficacia/efectividad

Barrett J P et al.²⁰ realizaron una revisión sistemática de la eficacia antifúngica y tolerabilidad de las formulaciones de anfotericina B, esta revisión comparó la eficacia y la

¹⁹ BestPractice. Fecha de acceso setiembre 2014. Disponible en <http://bestpractice.bmj.com/best-practice/monograph/1062/treatment/details.html#expsec-2>

²⁰ Barrett J P, Vardulaki K A, Conlon C, Cooke J. A systematic review of the antifungal effectiveness and tolerability of amphotericin B formulations. Fecha de acceso setiembre 2014. Disponible en <http://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/ShowRecord.asp?AccessionNumber=12003009705#.VCLSWf15OVM>



seguridad de las formulaciones a base de lípidos de amfotericina B (AMB) con AmB convencional para el tratamiento de infecciones fúngicas sistémicas.

Objetivo: Comparar la eficacia y seguridad de las formulaciones basadas en lípidos de amfotericina B (AMB) con AmB convencional para el tratamiento de las infecciones fúngicas sistémicas.

Los participantes incluidos en la revisión: estudios de adultos o niños en riesgo, o con diagnóstico, infecciones fúngicas sistémicas fueron elegibles para su inclusión.

Se excluyeron los estudios de pacientes con infección fúngica superficial.

En los estudios incluidos, las características de los pacientes variaron ampliamente en un rango de infecciones fúngicas presuntas o comprobadas y condiciones médicas subyacentes.

Los estudios que evaluaron la eficacia del tratamiento (tasa de respuesta, la mortalidad) o la seguridad (los cambios en la creatinina sérica, las reacciones relacionadas con la infusión) fueron elegibles para su inclusión. Los resultados incluidos fueron:

Por todas las causas de mortalidad; la eficacia del tratamiento empírico, definido como la exitosa resolución de la neutropenia febril persistente; la eficacia del tratamiento antifúngico, definido como la respuesta clínica comprobada o probable; cambio en la creatinina sérica (duplicación de la línea de base, más de 3 veces el límite superior del normal, o el número de pacientes con doble aumento, 1mg/dl o más del 50% de reducción en la depuración); y reacción relacionada con la infusión (medido antes o después de la premedicación).

Resultados de la revisión:

Se incluyeron 08 ECA (n = 1933).

Las puntuaciones de validez oscilaron del 15 al 26 (mediana 22). Todos los ECA anotaron más de 14 puntos, mientras que 5 ECA anotaron más de 20 puntos.

Todas las causas de mortalidad: AMB basados en lípidos reduce significativamente la probabilidad de mortalidad por cualquier causa en comparación con AmB convencional (OR: 0.72, IC 95%: 0.54-0.97). El NNT para prevenir una muerte con AMB basados de lípidos en comparación con AmB convencional fue de 31.

Eficacia: basado en 1620 pacientes en 6 estudios, no hubo diferencias significativas en la eficacia entre las formulaciones de AMB a base de lípidos y la AmB convencional (OR: 1.21; IC 95% 0.98-1.49).

No hubo datos suficientes para analizar la diferencia entre los tratamientos para las tasas de respuesta clínica de infección probada.

Los cambios en la creatinina sérica: basado en 3 estudios, AmB complejo lipídico y AmB liposomal reduce significativamente la posibilidad de duplicar la creatinina sérica (OR: 0.42; IC 95%: 0.33 – 0.54) El NNT para evitar una duplicación de la creatinina sérica para AmB complejo lipídico o AmB liposomal en comparación con AmB convencional fue 6.

Reacciones relacionadas con la perfusión: no hubo diferencia significativa entre AMB a base de lípidos y la AmB convencional para las reacciones relacionadas con la infusión antes de la premedicación (OR: 0.61; IC 95%: 0.31 – 1.20) o después de la premedicación (OR: 0.79; IC 95%: 0.58 – 1.08), basado en 191 pacientes en 3 estudios y 782 pacientes en 3 estudios, respectivamente. Los gráficos en embudo no mostraron evidencia de sesgo de publicación, pero el número de estudios fue pequeño.

Los autores concluyen que AMB basado en lípidos reduce la mortalidad y el daño renal en comparación con AmB convencional. Sin embargo, las diferencias aparentes entre los estudios incluidos limitan la fuerza de la opinión.

E. Goldberg et al²¹ realizaron una revisión sistemática y meta-análisis en la evaluaron la terapia empírica antifúngica en pacientes con neutropenia y fiebre persistente.

²¹ Goldberg E. et al. Empirical antifungal therapy for patients with neutropenia and persistent fever: systematic review and meta-analysis. Fecha de acceso setiembre 2014. Disponible en <http://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/ShowRecord.asp?AccessionNumber=12009101124#.VCLRpf5OVM>



Objetivos: Evaluar las pruebas sobre el uso del tratamiento antifúngico empírico en pacientes neutropénicos febriles con cáncer.

Selección de los estudios:

Ensayos controlados aleatorios (ECA) que compararon el tratamiento antifúngico empírico o preventivo comenzado o después del inicio de la fiebre con placebo, ninguna intervención, tratamiento preventivo o de otros antifúngicos en pacientes neutropénicos con cáncer fueron elegibles para su inclusión. Los resultados primarios fueron elegibles para su inclusión por todas las causas al final del seguimiento y las infecciones fúngicas invasivas. Los resultados secundarios fueron el fracaso del tratamiento, la mortalidad relacionada con hongos, infecciones de moho y hongos de la levadura, la duración de la fiebre, hospitalizaciones y los eventos adversos.

Los ensayos incluidos fueron de una variedad de azoles empíricos y preventivos, amfotericina B, antimicóticos y tratamientos de caspofungina iniciadas entre uno y siete días después del tratamiento antibiótico empírico en comparación con el uno al otro, ningún tratamiento o placebo. En algunos estudios, los pacientes también recibieron profilaxis antifúngica. Todos los estudios incluidos fueron de pacientes con neoplasias hematológicas. Algunos también incluyeron pacientes con tumores sólidos. La edad de los participantes varió desde una media de 07 a una mediana de 58 años.

Dos revisores seleccionaron de forma independiente los estudios para su inclusión en la base de títulos y resúmenes. En caso de desacuerdo, se obtuvo el texto completo y de forma independiente para su inclusión por los dos revisores.

Resultados de la revisión:

30 ECAs se incluyeron para la revisión (n=6303): 02 ECAs triple ciego (n=931); 05 ECAs doble ciego (n=1674); y 23 ECAs cegados (n=3698). Diez ECAs tuvieron un ocultamiento adecuado de la asignación, 10 tenían la generación adecuada de la asignación y 09 análisis por intención de tratar.

Antimicóticos versus sin tratamiento placebo: el tratamiento antifúngico empírico no disminuyó significativamente la mortalidad por todas las causas (RR: 0.82, IC 95%: 0,50 a 1,34; 06 ECA, n=955), pero disminuyó significativamente el riesgo de infecciones fúngicas invasivas (RR: 0,25; IC 95% 0,12 a 0,54; 05 ECA n=800) en comparación con placebo, sin tratamiento o tratamiento preventivo. No hubo evidencia de heterogeneidad estadística significativa para la mortalidad. Los análisis de sensibilidad según la calidad de los estudios y la hora de comenzar el tratamiento no alteraron significativamente los resultados. El número necesario a tratar para prevenir una infección micótica invasiva fue de 17 y la tasa de eventos de control fue de 7.77%.

Comparaciones entre tratamientos antifúngicos: Todas las causas de mortalidad fueron significativamente menor con amfotericina B liposomal en comparación con otros tratamientos de amfotericina B (RR: 1.57; IC 95% 1.10 a 2.23; 04 estudios, n=1299). Un estudio encontró mortalidad altamente significativa con amfotericina B complejo lipídico en comparación a amfotericina B liposomal (RR: 3.34; IC 95% 1.35 a 8.3). No hubo diferencias significativas entre los otros tipos de formulaciones a base de anfotericina sobre mortalidad por cualquier causa o infecciones por hongos. No hubo diferencias entre otros tipos de formulaciones de amfotericina B en la mortalidad por todas las causas o infecciones fúngicas. No hubo diferencias significativas entre los azoles combinados o por separado basados en tratamientos antifúngicos o entre caspofungina y amfotericina B liposomal en el riesgo de mortalidad por todas las causas o las infecciones fúngicas invasivas.

Los autores concluyen que el tratamiento antifúngico empírico fue asociado con una reducción significativa en el riesgo de las infecciones fúngicas invasivas, pero no en todas las causas de mortalidad. Sin embargo, la evaluación de las infecciones por hongos puede haber sido sujeta a sesgo.



Wang JL et al.²² realizaron una revisión sistemática y meta-análisis de la tolerabilidad y la hepatotoxicidad de antifúngicos en el tratamiento empírico y definitivo para la infección micótica invasiva.

Objetivos: Evaluar los perfiles de tolerabilidad y seguridad hepática de agentes antifúngicos sistémicos comúnmente utilizados para el tratamiento de las infecciones fúngicas invasivas.

Selección de los estudios:

Ensayos controlados aleatorizados (ECA) que evaluaron la terapia antifúngica empírica estándar, preventiva o definitiva en su mayoría en adultos con sospecha o micosis invasiva documentada (*Aspergillus*, *Candida*) infecciones o neutropenia febril persistente fueron elegibles para su inclusión. Se excluyeron los estudios realizados exclusivamente en niños, pacientes asintomáticos y pacientes con infecciones fúngicas superficiales o mucocutáneas. Se excluyeron los estudios de toxicidad relacionada con la infusión o renal y estudios de tratamientos antifúngicos combinados. Los datos de los estudios no aleatorizados, estudios de cohortes y series de casos se incluyeron en un análisis auxiliar.

El resultado primario fue la incidencia de pacientes que se retiraron debido a reacciones adversas. Los resultados secundarios fueron la incidencia acumulada de pacientes que interrumpieron el tratamiento debido a las pruebas de función hepática anormales y la incidencia acumulada de pacientes que desarrollaron pruebas de función hepática anormales durante el tratamiento, pero no requieren la interrupción. Los estudios tenían que informar datos sobre un el resultado para ser incluidos en la revisión. Los umbrales de la función hepática anormal se basan en los valores reportados en los estudios primarios.

Los estudios incluidos fueron comparaciones directas de varios agentes antifúngicos o diferentes dosis del mismo agente. El agente antifúngico más comúnmente evaluado fue la amfotericina B. Otros agentes incluyen itraconazol, fluconazol, voriconazol, anidulafungina, caspofungina y micafungina. La media de edad osciló entre 18 y 61 años. La proporción de pacientes con neutropenia varió de cero a 100%. La proporción de pacientes con leucemia varió de cero a 100%. La proporción de pacientes con trasplante varió de cero a 69%.

Dos revisores evaluaron de forma independiente los estudios para su inclusión.

Resultados de la revisión:

Treinta y nueve (39) ECAs (número de pacientes reportados como 8745, en el rango de 28 a 1111) fueron incluidos. Trece estudios fueron doble ciego, 13 tuvieron un adecuado ocultamiento de la asignación al tratamiento, 12 tuvieron una adecuada generación de la asignación y 31 fueron analizados en base a intención a tratar.

La interrupción del tratamiento debido a eventos adversos fue más común para itraconazol (18.8%, IC 95% 14.3% a 23.2%; tres brazos de tratamiento) y formulaciones de amfotericina B (13.4%, IC 95% 8.9% a 17.8%; 41 brazos de tratamiento). Las tasas fueron menos del 10% para todos los demás agentes y fueron más bajo para fluconazol (2.2%, IC 95%: 0 a 4,6%; 10 brazos de tratamiento).

La proporción de pacientes que interrumpieron el tratamiento debido a las elevadas pruebas de enzimas hepáticas fueron mayores para micafungina (2.7%, IC 95%: 0.7% a 4.6%; tres brazos de tratamiento) e itraconazol (1.5%, IC 95%: 0 a 4%; tres brazos de tratamiento). En resumen las tasas fueron menos de 1% en todos los demás estudios.

La proporción de pacientes con elevados niveles de enzimas hepáticas que no requirieron la interrupción del tratamiento fue más alta para voriconazol (19.7%, IC 95%: 16.8% a 22.6%), itraconazol (17.4%, IC 95%: 3.9% a 31%; tres brazos de tratamiento) y formulaciones de amfotericina B (14.1%, IC 95% 10.3% al 18%). Los valores fueron menos del 10% para todos los otros agentes.

Un análisis auxiliar fue conducido para un adicional de 37 estudios no aleatorizados (n=3191). El orden de los perfiles de seguridad de los diferentes agentes antifúngicos fue generalmente el mismo que para los ECAs.

²² Wang JL et al. Systematic review and meta-analysis of the tolerability and hepatotoxicity of antifungals in empirical and definitive therapy for invasive fungal infection. Fecha de acceso setiembre 2014. Disponible en <http://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/ShowRecord.asp?ID=12010004373#.VCLRoPI5OVM>



Los autores concluyen que fluconazol y equinocandinas fueron generalmente asociadas con un menor riesgo de la terminación del tratamiento y los eventos adversos hepáticos. El uso de itraconazol y voriconazol fue asociado con un mayor riesgo de lesión hepática. Las limitaciones en el análisis indican que estas conclusiones son poco probable que sea confiable.

Hamill RJ, Sabel JD et al.²³ Comparación de 2 dosis de amfotericina B liposomal y amfotericina B deoxicolato convencional para el tratamiento de la meningitis criptocócica aguda asociada con el SIDA: un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego de eficacia y seguridad:

Antecedentes. Generalmente se reconoce que la amfotericina B es el tratamiento más efectivo para la meningitis criptocócica. Sin embargo, la administración de este fármaco esta acompañada de efectos adversos sustanciales. Este estudio doble ciego, realizado antes de la disponibilidad de rutina de la terapia antirretroviral de gran actividad, fue diseñado para comparar la eficacia y seguridad de la amfotericina B liposomal y amfotericina convencional deoxicolato en pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) y la meningitis criptocócica aguda.

Métodos. Los pacientes fueron aleatorizados (relación, 1:1:1) de múltiples sitios en los Estados Unidos y Canadá para recibir amfotericina B a 0.7mg/kg/día (n=87), amfotericina B liposomal a 3mg/kg/día (n=86), o amfotericina B liposomal en 6mg/kg/día (n=94).

Resultados. La eficacia fue similar entre los 3 grupos de tratamiento. La incidencia global de las reacciones relacionadas con la infusión fue significativamente menor tanto para las dosificaciones de amfotericina B liposomal de 3mg/kg/día y 6mg/kg/dosis, en comparación con amfotericina B convencional (p<0.001). Significativamente menos pacientes quienes recibieron la dosificación de 3mg/kg/día dosis de amfotericina B liposomal desarrollaron nefrotoxicidad, indicado por el doble del valor de la creatinina sérica, en comparación con los que recibieron la amfotericina B convencional (p=0.004). La mortalidad global a las 10 semanas fue de 11.6%, sin diferencias significativas entre los grupos de tratamiento.

Conclusiones. La anfotericina B liposomal provee una alternativa igualmente eficaz a la amfotericina B deoxicolato convencional en pacientes con SIDA y meningitis criptocócica aguda. Amfotericina B liposomal a una dosis de 3mg/kg/día está acompañada de menos efectos adversos significativamente.

Table 1. Baseline Demographic and Clinical Characteristics of Patients Who Received Liposomal Amphotericin B or Conventional Amphotericin B Deoxycholate

Characteristic	Liposomal amphotericin B group		Amphotericin B group, 0.7 mg/kg/day (n = 87)
	3 mg/kg/day (n = 86)	6 mg/kg/day (n = 94)	
Age, mean years (range)	38.7 (22-61)	40.1 (21-68)	38.5 (10-59)
Percentage of male subjects	88.4	86.2	93.1
Primary disease	81 (94.3)	86 (91.5)	85 (97.7)
Recurrent case	5 (5.8)	8 (8.5)	2 (2.3)
Total CD4 cell count			
No. of patients with data	67	70	66
Mean cells/ μ L (range)	49 (2-428)	51 (2-598)	42 (0-234)
Baseline creatinine level, mean mg/dL	1.1	1.0	1.0
Baseline hemoglobin concentration, mean g/dL	10.8	11.2	11.7
No. of patients with positive CSF culture results	73	85	76
Median CSF cryptococcal antigen titer (IQR)	1334 (138-10,031)	2590 (748-5363)	1345 (109-5913)
Karnofsky score			
No. of patients with data	79	89	81
Mean	64	66	64
Opening pressure			
No. of patients with data	59	58	56
Mean mm H ₂ O	255	275	272

NOTE. CSF, cerebrospinal fluid; IQR, interquartile range.

²³ Hamill RJ, Sabel JD et al. Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2010 Jul 15; 51 (2): 225-32. doi: 10.1086 / 653606. Fecha de acceso octubre 2014. Disponible en <http://cid.oxfordjournals.org/content/51/2/225.full.pdf+html>



Table 2. Efficacy of Liposomal Amphotericin B and Conventional Amphotericin B Deoxycholate (AmB)

Parameter	No. (%) of patients, by regimen			Treatment difference, % (95% CI) ^a	
	L-AmB 3	L-AmB 6	AmB	L-AmB 3 vs AmB	L-AmB 6 vs AmB
Mycological success^b					
Week 2	35 (58.3)	36 (48)	29 (47.5)	10.8 (-6.9 to 28.5)	0.5 (-16.4 to 17.3)
Week 10	36 (60)	53 (70.7)	48 (78.7)		
Therapeutic success: ^c week 10	27 (67.5)	42 (73.7)	40 (75.5)	-8.0 (-26.5 to 10.6)	-1.8 (-18.1 to 14.5)
Clinical success					
Week 2 ^d	48 (65.8)	64 (75.3)	50 (65.8)
Week 10 ^e	31 (70.5)	43 (72.9)	44 (81.5)
Survival: ^f week 10	74 (86)	85 (90.4)	77 (88.5)

NOTE. CI, confidence interval; L-AmB 3, liposomal amphotericin at 3.0 mg/kg/day; L-AmB 6, liposomal amphotericin at 6.0 mg/kg/day.
^a Treatment difference for 1^o end point for incidence of mycological success at week 2.
^b All randomized patients who received ≥1 dose of study drug, had a positive baseline culture result, and underwent ≥1 follow-up culture.
^c All randomized patients who received ≥1 dose of study drug, had a positive baseline culture result, and underwent ≥1 follow-up culture (ie, mycological evaluable patients) and who completed therapy or died during weeks 2–10.
^d All randomized patients who received ≥1 dose of study drug and had a positive baseline culture result.
^e All randomized patients who received ≥1 dose of study drug and had a positive baseline culture result who completed therapy or died during weeks 2–10.
^f Among the modified intent-to-treat population, the Kaplan-Meier estimate of patient survival was 83.6% (95% CI, 75.7%–91.6%) for the combined liposomal amphotericin B groups and 87% (95% CI, 79.5%–95.6%) for the amphotericin B group.

VI. Resumen de la evidencia comparativa en seguridad

Hamill RJ, Sabel JD et al.²⁴ Comparación de 2 dosis de amfotericina B liposomal y amfotericina B deoxicolato convencional para el tratamiento de la meningitis criptocócica aguda asociada con el SIDA: un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego de eficacia y seguridad.

Table 4. Adverse Events among Recipients of Liposomal Amphotericin B and Conventional Amphotericin B Deoxycholate (AmB)

Adverse event	No. (%) of patients, by regimen			P	
	L-AmB 3	L-AmB 6	AmB	L-AmB 3 vs AmB	L-AmB 6 vs AmB
Creatinine level of 2.0 times baseline and >1.2 mg/dL	12 (14.9)	20 (21.3)	29 (33.3)	.004	.066
Serum potassium level, <3.0 mmol/L	8 (9.3)	33 (35.1)	26 (29.9)	.001	.529
Hemoglobin concentration, ≤8 g/dL	20 (23.3)	39 (41.5)	38 (43.7)	.006	.650

NOTE. L-AmB 3, liposomal amphotericin at 3.0 mg/kg/day; L-AmB 6, liposomal amphotericin at 6.0 mg/kg/day.

Up ToDate. Drug information²⁵.

Indica que las reacciones adversas para la amfotericina B liposomal es la siguiente:

Depende de la población estudiada y puede variar con respecto a la premedicación y la enfermedad subyacente. La incidencia de la función renal disminuida y los eventos relacionados con la perfusión son más bajas que las observadas con la amfotericina B deoxicolato.

²⁴ Hamill RJ, Sabel JD et al. Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2010 Jul 15; 51 (2): 225-32. doi: 10.1086 / 653606. Fecha de acceso octubre 2014. Disponible en <http://cid.oxfordjournals.org/content/51/2/225.full.pdf+html>

²⁵ Up ToDate. Liposomal amphotericin B. Fecha de acceso setiembre 2014. Disponible en http://www.uptodate.com/contents/liposomal-amphotericin-b-drug-information?source=search_result&search=amphotericine+B&selectedTitle=7-150



Amfotericina B Convencional ²⁶	Amfotericina B Liposomal ²⁷
<p>> 10%:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cardiovascular: Hipotensión • Sistema nervioso central: Escalofríos, dolor de cabeza (menos frecuente con IT), malestar general, dolor (menos frecuente con IT) • Endocrino y metabólico: hipopotasemia, hipomagnesemia • Gastrointestinal: anorexia, diarrea, dolor epigástrico, ardor de estómago, náuseas (menos frecuente con IT), calambres estomacales, vómitos (menos frecuente con IT) • Hematológicos y oncológicos: Anemia (normocrómica normocítica) • Local: Dolor en el sitio de inyección (con o sin flebitis o tromboflebitis [incidencia puede aumentar con la infusión periférica de mezclas]) • Renal: anomalía renal función (incluyendo azotemia, acidosis tubular renal, nefrocalcinosis [$> 0,1 \text{ mg / ml}$]) insuficiencia, renal • Respiratorio: La taquipnea • Otros: Fiebre 	<p>> 10%:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cardiovascular: Hipertensión (8% a 20%), taquicardia (9% a 19%), edema periférico (15%), edema (12% a 14%), hipotensión (7% a 14%), dolor torácico (8% a 12%), flebitis localizada (9% a 11%) • Sistema nervioso central: escalofríos (29% a 48%), insomnio (17% a 22%), dolor de cabeza (9% a 20%), dolor (14%), ansiedad (7% a 14%), confusión (9% a 13%) • Dermatológicas: Erupción cutánea (5% a 25%), prurito (11%) • Endocrino y metabólico: hipopotasemia (31% a 51%), hipomagnesemia (15% a 50%), hiperglucemia (8% a 23%), hipocalcemia (5% a 18%), hiponatremia (9% a 12%), hipervolemia (8% a 12%) • Gastrointestinal: Náuseas (16% a 40%), vómitos (11% a 32%), diarrea (11% a 30%), dolor abdominal (7% a 20%), estreñimiento (15%), anorexia (10% a 14%) • Genitourinario: nefrotoxicidad (14% a 47%), hematuria (14%) • Hematológica y oncológica: Anemia (27% a 48%), leucopenia (15% a 17%), trombocitopenia (6% a 13%) • Hepática: Aumento de la fosfatasa alcalina sérica (7% a 22%), hiperbilirrubinemia ($\leq 18\%$), aumento de la ALT sérica (15%), aumento de la AST (13%), pruebas de función hepática anormales (no especificado) (4% a 13%) • Hipersensibilidad: Reacción a transfusión (9% a 18%) • Infección: Sepsis (7% a 14%), infección (11% a 13%) • Neuromuscular y esquelético: Debilidad (6% a 13%), dolor de espalda (12%) • Renal: aumento de la creatinina en suero (18% a 40%), aumento del nitrógeno ureico en sangre (7% a 21%) • Respiratorio: disnea (18% a 23%), enfermedad pulmonar (14% a 18%), tos (2% a 18%), epistaxis (9% a 15%), derrame pleural (13%), rinitis (11%)
<p>1% a 10%:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cardiovascular: Flushing, hipertensión • Sistema nervioso central: aracnoiditis, delirio, neuralgia (lumbar, sobre todo con la terapia intratecal), parestesia (especialmente con la terapia intratecal) • Genitourinario: Retención urinaria • Hematológicos y oncológicos: leucocitosis <p><1% (Limitado a importantes o potencialmente mortales): insuficiencia hepática aguda, agranulocitosis, anuria, trastorno de coagulación de la sangre, depresión de la médula ósea, broncoespasmo, paro cardíaco, arritmia cardíaca, insuficiencia cardíaca, convulsiones, diplopía, disnea, eosinofilia, exfoliación de la piel, pérdida, gastroenteritis hemorrágica, hepatitis, neumonitis por hipersensibilidad, aumento de las enzimas hepáticas, ictericia, leucoencefalopatía,</p>	<p>2% a 10%</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cardiovascular: La fibrilación auricular, bradicardia, paro cardíaco, arritmia cardíaca, cardiomegalia, edema facial, rubor, enfermedad valvular cardíaca, hipotensión ortostática, trastorno vascular, vasodilatación • Sistema nervioso central: Mareos (7% a 9%), anomalías en el pensamiento, agitación, coma, depresión, somnolencia, disestesia, distonía, alucinaciones, malestar, nerviosismo, parestesia, temblores, convulsiones • Dermatológicas: diaforesis (7%), alopecia, celulitis, úlcera cutánea, reacciones dermatológicas, erupción maculopapular, decoloración de la piel, urticaria, dermatitis vesicubullosa, xeroderma • Endocrino y metabólico: hipernatremia (4%), acidosis, hipercloremia, hiperpotasemia, hipermagnesemia, hiperfosfatemia, hipofosfatemia,

²⁶ Up ToDate. amphotericin B (convencional). Fecha de acceso octubre 2014. Disponible en http://www.uptodate.com/contents/amphotericin-b-conventional-drug-information?source=search_result&search=amphotericin&selectedTitle=1~150

²⁷ Up ToDate. Liposomal amphotericin B. Fecha de acceso setiembre 2014. Disponible en http://www.uptodate.com/contents/liposomal-amphotericin-b-drug-information?source=search_result&search=amphotericine+B&selectedTitle=7~150



Amfotericina B Convencional ²⁶	Amfotericina B Liposomal ²⁷
<p>leucopenia, erupción maculopapular, melena, insípida nefrogénica diabetes, oliguria, neuropatía periférica, prurito, edema pulmonar, insuficiencia renal, acidosis tubular renal, shock escuchar , síndrome, trombocitopenia, tinnitus, necrólisis epidérmica tóxica, fibrilación ventricular, vértigo (transitoria) de Stevens-Johnson, trastornos visuales, sibilancias</p>	<p>aumento del lactato deshidrogenasa, aumento del nitrógeno no proteico</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gastrointestinal: hemorragia gastrointestinal (10%), estomatitis aftosa, dispepsia, disfagia, la ampliación del abdomen, eructos, incontinencia fecal, flatulencia, hemorragia gingival, hematemesis, hemorroides, hipo, aumento de la amilasa sérica, la obstrucción intestinal, la mucositis, la enfermedad rectal, estomatitis, xerostomía • Genitourinario: disuria, nefrosis tóxica, incontinencia urinaria, hemorragia vaginal • Hematológicos y oncológicos: trastorno de la coagulación de la sangre, moretones, disminución del tiempo de protrombina, hemorragia, hipoproteinemia, aumento del tiempo de protrombina, hemorragia oral, petequias, púrpura • Hepática: lesión hepática, enfermedad veno-oclusiva hepática, hepatomegalia • Hipersensibilidad: Hipersensibilidad tardía, reacción de hipersensibilidad • Inmunológico: Enfermedad de injerto contra huésped • Infección: La infección por Herpes simple • Local: La inflamación en el sitio de inyección • Neuromuscular y esquelético: artralgia, mialgia, dolor de cuello, ostealgia, temblor • Oftálmicas: conjuntivitis, ojo seco • Renal: La insuficiencia renal aguda, insuficiencia renal, alteración de la función renal • Respiratorio: Hipoxia (6% al 8%), asma, atelectasia, nariz seca, síntomas parecidos a la gripe, hemoptisis, hiperventilación, faringitis, neumonía, edema pulmonar, alcalosis respiratoria, insuficiencia respiratoria, insuficiencia respiratoria, sinusitis

Indica que las siguientes precauciones relacionadas con los efectos adversos:

Amfotericina B Convencional ²⁸	Amfotericina B Liposomal ²⁹
<ul style="list-style-type: none"> • Anafilaxia: Se ha reportado con los medicamentos que contienen amfotericina B; los equipos de reanimación cardiopulmonar deben estar disponibles durante la administración debido a la posibilidad de reacción anafiláctica. Si se produce una dificultad respiratoria grave, la perfusión debe interrumpirse inmediatamente; durante la dosificación inicial, el fármaco debe administrarse bajo estrecha observación clínica. • Reacciones a la perfusión: reacciones agudas (por ejemplo, fiebre, escalofríos, hipotensión, anorexia, náuseas, vómitos, dolor de cabeza, taquipnea) puede ocurrir 1-3 horas después de comenzar una infusión intravenosa. Estas reacciones suelen ser más comunes con las primeras dosis y generalmente disminuyen con dosis posteriores. Evite infusión rápida para prevenir la hipotensión, hipopotasemia, arritmias y shock. 	<ul style="list-style-type: none"> • Anafilaxia: se ha comunicado con los medicamentos que contienen amfotericina B; equipos para la reanimación cardiopulmonar deben estar disponibles durante la administración debido a la posibilidad de reacción anafiláctica. Si se produce una dificultad respiratoria grave, la perfusión debe interrumpirse inmediatamente; el paciente no debe recibir más infusiones. Administrar bajo estrecha observación clínica durante la dosificación inicial. • Reacciones a la perfusión: reacciones agudas (incluyendo fiebre y escalofríos) puede ocurrir 1-3 horas después de comenzar infusiones; Las reacciones son más comunes con las primeras dosis y generalmente disminuyen con las dosis posteriores. Inmediatamente suspender la infusión si se produce dificultad respiratoria grave; el paciente no debe recibir más infusiones. <p>Problemas con terapias simultaneas de</p>

²⁸ Up ToDate. amphotericin B (convencional). Fecha de acceso octubre 2014. Disponible en http://www.uptodate.com/contents/amphotericin-b-conventional-drug-information?source=search_result&search=amphotericin&selectedTitle=1~150

²⁹ Up ToDate. Liposomal amphotericin B. Fecha de acceso setiembre 2014. Disponible en http://www.uptodate.com/contents/liposomal-amphotericin-b-drug-information?source=search_result&search=amphotericine+B&selectedTitle=7~150



Amfotericina B Convencional ²⁸	Amfotericina B Liposomal ²⁹
<ul style="list-style-type: none"> Leucoencefalopatía: Se ha reportado después de la administración de amfotericina. Irradiación total del cuerpo se ha informado de que una posible predisposición. Nefrotoxicidad: Puede causar nefrotoxicidad; los factores de riesgo habituales incluyen la enfermedad renal subyacente, medicamentos nefrotóxicos concomitantes y la dosificación diaria y/o acumulativa de amfotericina. Evite el uso con otros fármacos nefrotóxicos; toxicidad renal inducida por fármacos suele mejorar con la interrupción de la terapia, la disminución de la dosis o aumentar el intervalo de dosificación. Sin embargo se puede producir un deterioro permanente, sobre todo en pacientes que reciben dosis acumulativa de gran tamaño (por ejemplo, >5g) y en los que también reciben otros fármacos nefrotóxicos. La hidratación y la reposición de sodio antes de la administración pueden reducir el riesgo de desarrollar nefrotoxicidad. Se recomienda la monitorización frecuente de la función renal. 	<p>medicamentos:</p> <ul style="list-style-type: none"> Antineoplásicos: El uso concurrente con agentes antineoplásicos puede aumentar el potencial de toxicidad renal, broncoespasmo o hipotensión. Fármacos nefrotóxicos: El uso concomitante de amfotericina B con otros fármacos nefrotóxicos puede aumentar el potencial de toxicidad renal inducida por fármacos.

DynaMed³⁰: Menciona las siguientes advertencias de amfotericina B:

Reacciones agudas a la perfusión:

Reacciones agudas a la infusión (fiebre, temblores, escalofríos, hipotensión, anorexia, náuseas, vómitos, dolor de cabeza, disnea, taquipnea) pueden ocurrir 1-3 horas después de la iniciación de infusiones intravenosas de amfotericina B.

Las dosis iniciales de amfotericina B convencional IV, amfotericina B complejo sulfato de colesterol, complejo lipídico de amfotericina B, o amfotericina B liposomal debe administrarse bajo estrecha observación clínica por personal con formación médica.

Reacciones a la perfusión más frecuentemente notificadas fueron con amfotericina B convencional, pero también informaron con amfotericina B sulfato de colesterol, amfotericina B complejo lipídico, y amfotericina B liposomal. Las reacciones son más graves y se presentan con mayor frecuencia con dosis iniciales; por lo general disminuye con dosis posteriores.

Hasta el 90% de los pacientes que recibían amfotericina B convencional IV exhiben algún grado de intolerancia a la dosis inicial del fármaco, incluso cuando se inicia la terapia con dosis bajas. Aunque estas reacciones son menos frecuentes después de la dosis o la administración del fármaco en días alternos posteriores, se repiten si la terapia IV de amfotericina B convencional se interrumpe y luego se reanuda.

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS)³¹: indica las siguientes reacciones adversas:

En general, la incidencia de reacciones adversas producidas por el tratamiento con amfotericina B convencional es alta.

Fiebre, rigidez y escalofríos son las reacciones adversas relacionadas con la perfusión más frecuentemente esperadas durante la administración de amfotericina B (en liposomas). Las reacciones menos frecuentes relacionadas con la perfusión pueden consistir en uno o más de los siguientes síntomas: opresión o dolor torácico, disnea, broncoespasmo, rubefacción taquicardia, hipotensión y dolor musculoesquelético (descrito como artralgia, dolor de espalda, o dolor de huesos). Estos síntomas remiten

³⁰ DynaMed. Amphotericin B. Fecha de acceso setiembre 2014. Disponible en <http://web.a.ebscohost.com/dynamed/detail?vid=2&sid=414c6e8d-935e-454c-803d-3f97a7f401eb%40sessionmgr4002&hid=4107&bdata=Jmxhbm9ZXMmc2l0ZT1keW5hbWVklWxpdmUmc2NvcGU9c2l0ZQ%3d%3d#db=dme&AN=233227>

³¹ AEMPS. Agencia Española de Medicamentos de Productos Sanitarios. Amfotericina B (en liposomas). Fecha de acceso setiembre 2014. Disponible en http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/61117/FT_61117.pdf



rápidamente al suspender la perfusión y pueden no ocurrir con cada dosis siguiente, o cuando se disminuye la velocidad de la perfusión (período de perfusión superior a 2 horas). Además, las reacciones relacionadas con la perfusión pueden también prevenirse mediante el uso de medicación. No obstante, las reacciones graves relacionadas con la perfusión pueden necesitar la interrupción permanente de este medicamento.

En dos estudios comparativos, doble ciego, los pacientes tratados con amfotericina B (en liposomas) experimentaron una incidencia significativamente menor de reacciones relacionadas con la perfusión en comparación con los tratados con la amfotericina B convencional o amfotericina B complejo lipídico.

Según los datos de ensayos clínicos aleatorizados y controlados, en los que se comparó amfotericina B (en liposomas) frente a la amfotericina B convencional en más de 1000 pacientes, las reacciones adversas notificadas fueron considerablemente menos graves y menos frecuentes en los pacientes tratados con amfotericina B (en liposomas) que las de los pacientes tratados con amfotericina B convencional.

La mayoría de los pacientes que reciben la amfotericina B convencional por vía intravenosa presenta nefrotoxicidad en cierto grado. La incidencia de nefrotoxicidad con amfotericina B (en liposomas) en dos estudios doble ciego (a juzgar por un incremento de la creatinina sérica superior a 2 veces el valor basal) es aproximadamente la mitad de la descrita con amfotericina B convencional o amfotericina B complejo lipídico.

Las siguientes reacciones adversas han sido atribuidas a amfotericina B (en liposomas), según los datos clínicos y la experiencia post-comercialización. La frecuencia está basada en el análisis de los datos obtenidos de un total de 688 pacientes, tratados en distintos ensayos clínicos con amfotericina B (en liposomas); se desconoce la frecuencia de las reacciones adversas identificadas a partir de la experiencia post-comercialización. A continuación se enumeran las reacciones adversas por órganos y sistemas corporales, en función de su frecuencia y de la terminología MedDRA.

TRASTORNOS DE LA SANGRE Y DEL SISTEMA LINFÁTICO

Poco frecuentes: trombocitopenia.

Frecuencia no conocida: anemia.

TRASTORNOS DEL SISTEMA INMUNOLÓGICO

Poco frecuentes: reacción anafilactoide.

Frecuencia no conocida: reacciones anafilácticas, hipersensibilidad.

TRASTORNOS DEL METABOLISMO Y DE LA NUTRICIÓN

Muy frecuentes: hipopotasemia.

Frecuentes: hiponatremia, hipocalcemia, hipomagnesemia, hiperglucemia.

TRASTORNOS DEL SISTEMA NERVIOSO

Frecuentes: dolor de cabeza.

Poco frecuentes: convulsiones.

TRASTORNOS CARDÍACOS

Frecuentes: taquicardia.

Frecuencia no conocida: parada cardíaca, arritmia.

TRASTORNOS VASCULARES

Frecuentes: hipotensión, vasodilatación, rubefacción

TRASTORNOS RESPIRATORIOS, TORÁCICOS Y MEDIASTÍNICOS

Frecuentes: disnea.

Poco frecuentes: broncospasmo.

TRASTORNOS GASTROINTESTINALES

Muy frecuentes: náuseas, vómitos.

Frecuentes: diarrea, dolor abdominal.

**TRASTORNOS HEPATOBILIARES**

Frecuentes: alteración en las pruebas de función hepática, hiperbilirrubinemia, elevación de la fosfatasa alcalina.

TRASTORNOS DE LA PIEL Y DEL TEJIDO SUBCUTÁNEO

Frecuentes: exantema.

Frecuencia no conocida: edema angioneurótico.

TRASTORNOS MUSCULOESQUELÉTICOS Y DEL TEJIDO CONJUNTIVO

Frecuentes: dolor de espalda.

Frecuencia no conocida: rabdomiolisis (asociada con hipopotasemia), dolor musculoesquelético (descrito como artralgia o dolor de huesos).

TRASTORNOS RENALES Y URINARIOS

Frecuentes: aumento de la creatinina, elevación de la urea sanguínea.

Frecuencia no conocida: fallo renal, insuficiencia renal.

TRASTORNOS GENERALES Y ALTERACIONES EN EL LUGAR DE ADMINISTRACIÓN

Muy frecuentes: rigidez, fiebre.

Frecuentes: dolor de pecho.

VII. Resumen de la evidencia comparativa en costo

- Costo del Tratamiento: asumiendo la administración como dosis diaria de 3-5mg/kg/día de amfotericina B liposomal inyectable, presentado por la DGSP-Plan Esperanza.

Medicamento	Dosis Diaria (3-5mg/kg/día)	Precio unitario (S/.)	Costo tratamiento diario (S/.)
Amfotericina B 50mg liposomal	250mg	---- ³²	----
Amfotericina B 50mg inyectable 10mL	35mg*	38.75 ³³	38.75
Amfotericina B 50mg inyectable 10mL (complejo lipídico)	250mg	743.75 ³⁴	3718.75

Peso: 50Kg; *Dosis 0.7mg/kg/d

- Consumo de amfotericina B 50mg inyectable 10mL

INFORMACION DE PRODUCTOS DESDE ENERO 2012 HASTA EL MES DE JULIO 2014

AMFOTERICINA B 50 mg INY 10mL

DIRESA	CONSUMO TOTAL DE ENE12 A JUL14	STOCK FINAL A JUL14
AMAZONAS	190	380
ANCASH	0	125
APURIMAC	580	511
AREQUIPA	701	7444
AYACUCHO	592	534
CAJAMARCA	70	165
CALLAO (LIMA I)	253	694
CUSCO	9359	5761
HUANCAVELICA	60	780
HUANUCO	497	1666

³² Fuente: PRODUCTOS DE ICI SISMED REPORTADA A NIVEL NACIONAL. DIGEMID. Fecha de acceso setiembre 2014

³³ DIGEMID. Observatorio de Productos Farmacéuticos. Sector Público. Amfotericina B. Fecha de acceso octubre 2014

³⁴ Fuente: PRODUCTOS DE ICI SISMED REPORTADA A NIVEL NACIONAL. DIGEMID. Fecha de acceso setiembre 2014



INFORMACION DE PRODUCTOS DESDE ENERO 2012 HASTA EL MES DE JULIO 2014

AMFOTERICINA B 50 mg INY 10mL

DIRESA	CONSUMO TOTAL DE ENE12 A JUL14	STOCK FINAL A JUL14
ICA	152	327
JUNIN	541	1253
LA LIBERTAD	518	1546
LAMBAYEQUE	704	1866
LIMA REGION	864	4186
LIMA CIUDAD (LIMA V)	17808	56377
LIMA ESTE (LIMA IV)	1142	5849
LIMA SUR (LIMA II)	360	1228
LORETO	774	1386
MADRE DE DIOS (PTO.MALDONADO)	1721	8306
PIURA	190	1340
PUNO	1312	1753
SAN MARTIN	1165	2658
TACNA	172	1158
UCAYALI	394	622
Total general	40119	107915

FUENTE: PRODUCTOS DE ICI SISMED REPORTADA A NIVEL NACIONAL Y PRESTADORES DE SALUD DE RENAES

NOMBRE_EJE	PRECIO	ANNOMES	CONS_INTER	CONS_SIS	CONS_VENTA	CONS_TOTAL	STOCK_FIN JUL2014
LIMA CIUDAD (LIMA V)	737.500	201308	--	153	86	239	201
LIMA CIUDAD (LIMA V)	743.750	201402	--	--	--	--	18
LIMA CIUDAD (LIMA V)	743.750	201405	--	3	--	3	173

NOMBRE_PRE	ANNOMES	PRECIO	INTERV	CONS_SIS	CONS_VENTA	CONS_TOTAL	STOCK_FIN
INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLASICAS	201308	737.50	0	153	86	239	201
INSTITUTO NACIONAL DE SALUD DEL NIÑO-SAN BORJA	201402	743.75	0	0	0	0	18
INSTITUTO NACIONAL DE SALUD DEL NIÑO-SAN BORJA*	201405	743.75	0	3	0	3	173

*Amfotericina B complejo lipídico

VIII. Resumen del estatus regulatorio

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS)³⁵:

Amfotericina B en complejo lipídico:

- Tratamiento de la candidiasis invasiva grave.
- Tratamiento de micosis sistémicas graves tales como aspergilosis, criptococosis, fusariosis, zigomicosis, blastomicosis y coccidioidomicosis en pacientes que no han respondido al tratamiento con amfotericina B deoxicolato o con otros agentes antifúngicos sistémicos, en pacientes con insuficiencia renal u otras

³⁵ AEMPS. Agencia Española de Medicamentos de Productos Sanitarios. Amfotericina B complejo lipídico y Amfotericina B (en liposomas). Fecha de acceso setiembre 2014.



contraindicaciones al tratamiento con amfotericina B deoxicolato o en pacientes que han desarrollado nefrotoxicidad debido a la amfotericina B deoxicolato.

- Tratamiento de la leishmaniasis visceral.
- Profilaxis secundaria de la leishmaniasis visceral en pacientes con infección por VIH con recuento de linfocitos T CD4+ <200 células/ μ l.

Amfotericina B (en liposomas):

- Tratamiento de micosis sistémicas graves.
- Tratamiento empírico de las micosis en pacientes con neutropenia grave, como consecuencia de patologías hematológicas malignas o por el uso de fármacos citotóxicos o inmunosupresores.
- Leishmaniasis visceral en inmunocompetentes e inmunocomprometidos que no hayan respondido a antimoniales ni a amfotericina B convencional.

La Food and Drug Administration (FDA)³⁶: tiene las siguientes indicaciones aprobadas para amfotericina B liposomal:

- Aspergilosis, Invasiva
- Candidiasis
- Meningitis criptocócica - la infección por VIH
- Criptococosis
- Neutropenia febril, tratamiento antifúngico empírico
- Aspergilosis pulmonar, crónica (cavitaria o necrotizante), el tratamiento de rescate
- Leishmaniasis visceral

La Organización Mundial de la Salud (OMS) considera en la 18° Lista Modelo de Medicamentos Esenciales a la amfotericina B polvo para inyección de 50mg en vial (como deoxicolato o complejo liposomal)³⁷.

En el Perú la amfotericina B complejo lipídico 50mg/10mL suspensión inyectable³⁸ cuenta con 01 Registro Sanitario vigente y está aprobado para la siguiente indicación: tratamiento de infecciones fúngicas invasivas en pacientes que son refractarios o intolerantes a la terapia con amfotericina B convencional, así mismo indica interacciones medicamentosas con ciclosporina A u otros medicamentos nefrotóxicos, el uso concurrente de estos medicamentos puede aumentar la posibilidad de toxicidad renal inducida por la medicación; estos medicamentos deben ser usados con precaución cuando se usan con amfotericina B complejo lipídico.

IX. Conclusión:

Basado en la revisión y análisis de la evidencia científica del medicamento Amfotericina B liposomal 50mg inyectable, el Equipo Técnico acuerda no incluirlo en el Petitorio Nacional Unico de Medicamentos Esenciales (PNUME), porque los estudios demuestran que su eficacia es similar a la formulación que se encuentra en el PNUME, pero a un muy elevado costo.

³⁶ Micromedex. Amphotericin B Liposome. Fecha de acceso setiembre 2014. Disponible en http://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/ND_T/evidencexpert/ND_PR/evidencexpert/CS/DBD287/ND_AppProduct/evidencexpert/DUPLICATIONSHIELDSYNC/5BC3E3/ND_PG/evidencexpert/ND_B/evidencexpert/ND_P/evidencexpert/PFActionId/evidencexpert.IntermediateToDocumentLink?docId=1738&contentSetId=31&title=AMPHOTERICIN+B+LIPOSOME&servicesTitle=AMPHOTERICIN+B+LIPOSOME

³⁷ 18° Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la Organización Mundial de la Salud. Fecha de acceso setiembre 2014. Disponible en file:///C:/Users/UWORK/Desktop/ETS/PNUME%202014/18_2013.pdf

³⁸ Ficha Técnica. Amfotericina B Complejo Lipídico. Sistema Integrado de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. SIDIGEMID. Fecha de acceso setiembre 2014.