



INFORME ETES-DAUM-DIGEMID/MINSA

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

I. Datos de la solicitud

Medicamento solicitado:	Flucitosina 500mg cápsula
Indicación específica:	Criptococosis meníngea asociado a amfotericina B (como deoxicolato)
Institución que lo solicita:	ESSALUD
Número de casos anuales:	-----

II. Datos del medicamento

Denominación Común Internacional:	Flucitosina (J02AX01)
Formulación propuesta para inclusión	Flucitosina 500mg cápsula
Verificación de Registro Sanitario:	No hay registros en el Perú
Alternativas en el PNUME:	Amfotericina B (como deoxicolato) 50mg inyectable Fluconazol 2mg/mL x 50mL inyectable Itraconazol 100mg tableta

III. Información que soporte la relevancia para la salud pública

La Criptococosis es una infección causada por hongos del género *Cryptococcus*. Existen más de 30 especies diferentes pero son dos especies (*Cryptococcus neoformans* y *Cryptococcus gattii*) las que causan casi todas las infecciones en humanos y animales. Si bien la criptococosis es más común en personas con sistemas inmunológicos debilitados, raramente también se puede dar en personas previamente sanas. Entre los factores de riesgo de infección por *C. Neoformans*, se incluye: infección por VIH/SIDA; tratamientos [prolongados] con corticosteroides y otros medicamentos inmunosupresores; trasplante de órganos sólidos; enfermedades cardíacas, pulmonares o hepáticas; cáncer (particularmente hematológicas); diabetes; gestación; o sarcoidosis^{1,2}.

La meningoencefalitis por *C. neoformans* es la manifestación más frecuente de criptococosis. El término "meningoencefalitis" resulta más apropiado que "meningitis", dado que en el examen histopatológico se ha demostrado que el parénquima cerebral está casi siempre afectado. El *C. neoformans* causa la infección después de la inhalación

¹ *C. neoformans* cryptococcosis. [Internet]. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention; c2014 [Actualizado 13 set 2014; citado 13 set 2014]. Disponible: <http://www.cdc.gov/fungal/diseases/cryptococcosis-neoformans/index.html>

² Cox GM, Perfect JR. Clinical manifestations and diagnosis of *Cryptococcus neoformans* meningoencephalitis in HIV seronegative patients. [Internet]. Version 8.0. Netherlands: UpToDate - Wolters Kluwer Health; c2014 [Actualizado 21 set 2013; citado 13 set 2014]. Disponible: http://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-cryptococcus-neoformans-meningoencephalitis-in-hiv-seronegative-patients?source=search_result&search=Cryptococcus+neoformans&selectedTitle=6~119#H3

a través del tracto respiratorio, diseminándose a través de la sangre y localizándose en el sistema nervioso central (SNC). Si bien, su tropismo por el SNC es incierto, se han propuesto un número de hipótesis, entre ellas: la muy baja actividad del complemento en el líquido cefalorraquídeo (LCR); los niveles de dopamina en el SNC, que pueden servir como sustrato para la producción de melanina; y la producción de manitol por este organismo, que contribuye al edema cerebral e inhibe la función fagocitaria³.

Se estima que a nivel mundial se presenta un millón de casos de criptococosis por año, con alrededor de 700000 muertes; y aproximadamente 624000 personas mueren por meningitis criptocócica en ese mismo periodo de tiempo. La infección criptocócica es la cuarta infección oportunista más frecuente en pacientes con SIDA, la cual se asocia con más del 80% de los casos de criptococosis en todo el mundo. En Estados Unidos y Europa, aproximadamente del 6 al 10% de los pacientes con SIDA en la era pre-TARGA fueron diagnosticados con esta infección^{4,5}. Mientras que la prevalencia de meningitis criptocócica asociada a SIDA variaba de 5 a 10% en los Estados Unidos, del 6 al 10% en Brasil y más del 15% en África y 5,6% en el Perú.⁶ Actualmente, este número ha disminuido desde la disponibilidad del TARGA; sin embargo, continúa estando relativamente asociada al SIDA.⁷

La incidencia de la criptococosis en pacientes VIH negativos es de aproximadamente 0.2 a 0.8 por 100000, dependiendo de la zona geográfica estudiada. Se ha demostrado un predominio masculino, tanto en pacientes VIH positivos como negativos con criptococosis; sin embargo, es muy poco común en niños, incluso en aquellos con SIDA. Por otro lado, la criptococosis es la tercera infección fúngica invasiva más común en pacientes con trasplante de órganos sólidos (8%).⁸

En pacientes inmunocomprometidos, la mayoría de las infecciones son causadas por *Cryptococcus neoformans*, mientras que *Cryptococcus gattii* es más comunmente identificada en VIH negativos. Sin embargo, el *C. gattii* se ha aislado con mayor frecuencia en zonas tropicales y subtropicales, como Australia, Hawaii, Brasil, el sudeste de Asia, América Central y África subsahariana, y en zonas templadas, como el región noroeste del Pacífico de Canadá y los Estados Unidos.^{9,10}

³ Cox GM, Perfect JR. Clinical manifestations and diagnosis of *Cryptococcus neoformans* meningoencephalitis in HIV seronegative patients. [Internet]. Version 8.0. Netherlands: UpToDate - Wolters Kluwer Health; c2014 [Actualizado 21 set 2013; citado 13 set 2014]. Disponible: http://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-cryptococcus-neoformans-meningoencephalitis-in-hiv-seronegative-patients?source=search_result&search=Cryptococcus+neoformans&selectedTitle=6~119#H3

⁴ Cox GM, Perfect JR. Microbiology and epidemiology of *Cryptococcus neoformans* infection. [Internet]. Version 11.0. Netherlands: UpToDate - Wolters Kluwer Health; c2014 [Actualizado 13 set 2013; citado 13 set 2014]. Disponible: http://www.uptodate.com/contents/microbiology-and-epidemiology-of-cryptococcus-neoformans-infection?source=search_result&search=Cryptococcus+neoformans&selectedTitle=2~119

⁵ BestPractice. Cryptococcosis: Epidemiology [Internet]. London: BMJ Publishing Group Limited; c2014 [Actualizado 05 ago 2013; citado 31 ago 2014]. Disponible: <http://bestpractice.bmj.com/best-practice/monograph/917/basics/epidemiology.html>

⁶ Dammert P, Bustamante B, Ticona E, Llanos-Cuentas A, Huaroto L, Chávez VM, Campos PE. Treatment of cryptococcal meningitis in Peruvian AIDS patients using amphotericin B and fluconazole. *J Infect.* 2008;57(3):260-5.

⁷ Cox GM, Perfect JR. Epidemiology, clinical manifestations, and diagnosis of *Cryptococcus neoformans* meningoencephalitis in HIV-infected patients. [Internet]. Version 11.0. Netherlands: UpToDate - Wolters Kluwer Health; c2014 [Actualizado 05 may 2014; citado 14 set 2014]. Disponible: http://www.uptodate.com/contents/epidemiology-clinical-manifestations-and-diagnosis-of-cryptococcus-neoformans-meningoencephalitis-in-hiv-infected-patients?source=see_link#H2

⁸ BestPractice. Cryptococcosis: Epidemiology [Internet]. London: BMJ Publishing Group Limited; c2014 [Actualizado 05 ago 2013; citado 14 set 2014]. Disponible: <http://bestpractice.bmj.com/best-practice/monograph/917/basics/epidemiology.html>

⁹ BestPractice. Cryptococcosis: Epidemiology [Internet]. London: BMJ Publishing Group Limited; c2014 [Actualizado 05 ago 2013; citado 14 set 2014]. Disponible: <http://bestpractice.bmj.com/best-practice/monograph/917/basics/epidemiology.html>

¹⁰ Chen S, Marr KA, Sorrell TC. *Cryptococcus gattii* infection: Microbiology, epidemiology, and pathogenesis. [Internet]. Version 4.0. Netherlands: UpToDate - Wolters Kluwer Health; c2014 [Actualizado 08 oct 2013; citado 14 set 2014]. Disponible: http://www.uptodate.com/contents/cryptococcus-gattii-infection-microbiology-epidemiology-and-pathogenesis?source=search_result&search=criptococosis&selectedTitle=9~104#H3960142

Debido a una alta incidencia de resistencia primaria y/o adquirida, el uso de flucitosina como monoterapia está restringido significativamente. Se recomienda la terapia de combinación de 5-FC con AmB para el tratamiento inicial de la neumonía e infecciones meningoencefalitis criptocócica graves y (menos frecuente) en algunas infecciones candidiásicas invasivas.¹¹

IV. Tratamiento

La flucitosina (5-flucitosina, 5-FC) se sintetizó por primera vez en 1957 como un potencial agente antitumoral. En 1963, estudios murinos demostraron que la flucitosina era eficaz contra *Candida albicans* y *Cryptococcus neoformans*. En 1968, la flucitosina fue usada por primera vez en el tratamiento de candidiasis y criptococosis humana. La flucitosina tiene cierta actividad contra hongos dematiáceos, incluyendo los que causan cromomicosis, y contra ciertos protozoos.¹²

Debido a una alta incidencia de resistencia primaria y/o adquirida, el uso de flucitosina como monoterapia está significativamente restringido. Por ello, se recomienda la terapia combinada de flucitosina con amfotericina B (AmB) para el tratamiento inicial de neumonía y meningoencefalitis criptocócica grave y en algunas infecciones candidiásicas invasivas (uso menos frecuente).¹³

Las formulaciones lipídicas de amfotericina B difieren significativamente del perfil farmacocinético de la amfotericina B deoxicolato. Por ejemplo, la amfotericina B liposomal presenta un volumen significativamente menor de distribución, lo que resulta en concentraciones séricas altas, y una vida media de eliminación más corta que la amfotericina B deoxicolato. Aunque las formulaciones lipídicas de amfotericina B alcanzan niveles detectables en el líquido pleural, estos niveles están a menudo por debajo de la concentración mínima inhibitoria requerida para algunas levaduras y hongos dimórficos.¹⁴

La ruta metabólica de la amfotericina B es desconocida y su excreción no ha sido estudiada. Después de múltiples dosis de amfotericina B liposomal, la vida media de eliminación terminal de la amfotericina B es aproximadamente 7 horas en pacientes adultos con neutropenia febril. No hay filtración glomerular de la amfotericina B liposomal, debido al tamaño de los liposomas; por lo tanto, no hay interacción entre la amfotericina B y las células del túbulo distal después su administración, disminuyendo el potencial de nefrotoxicidad en comparación con la amfotericina B deoxicolato. Por ello, no es necesario ajustar la dosis en función de la edad o la insuficiencia renal. La amfotericina B liposomal puede ser administrado a pacientes pediátricos (> 1 mes de edad) en la misma dosis que los adultos en base al peso corporal, y no se requiere cambio de dosis en pacientes de edad avanzada.¹⁵

¹¹ Drew RH, Perfect JR. Pharmacology of flucytosine (5-FC). [Internet]. Version 9.0. Netherlands: UpToDate - Wolters Kluwer Health; c2014 [Actualizado 22 abr 2013; citado 15 set 2014]. Disponible: http://www.uptodate.com/contents/pharmacology-of-flucytosine-5-fc?source=search_result&search=flucitosina&selectedTitle=5~54

¹² Loyse A, Dromer F, Day J, Lortholary O, Harrison TS. Flucytosine and cryptococcosis: time to urgently address the worldwide accessibility of a 50-year-old antifungal. J Antimicrob Chemother. 2013;68(11):2435-44.

¹³ Drew RH, Perfect JR. Pharmacology of flucytosine (5-FC). [Internet]. Version 9.0. Netherlands: UpToDate - Wolters Kluwer Health; c2014 [Actualizado 22 abr 2013; citado 15 set 2014]. Disponible: http://www.uptodate.com/contents/pharmacology-of-flucytosine-5-fc?source=search_result&search=flucitosina&selectedTitle=5~54

¹⁴ Drew RH, Perfect JR. Pharmacology of amphotericin B. [Internet]. Version 10.0. Netherlands: UpToDate - Wolters Kluwer Health; c2014 [Actualizado 26 mar 2013; citado 20 set 2014]. Disponible: http://www.uptodate.com/contents/pharmacology-of-amphotericin-b?source=search_result&search=amphotericin&selectedTitle=5~150#H18

¹⁵ Moen MD, Lyseng-Williamson KA, Scott LJ. Liposomal amphotericin B: a review of its use as empirical therapy in febrile neutropenia and in the treatment of invasive fungal infections. Drugs. 2009;69(3):361-92



1. Recomendaciones de Guías de Práctica Clínica (GPC)

a. *Infectious Diseases Society of America:*

*Clinical Practice Guidelines for the Management of Cryptococcal Disease.*¹⁶

Actualización: 2010

Grado de recomendación: Adaptado de “The Canadian Task Force on the Periodic Health Examination Health Canada”

En cuanto a las estrategias de tratamiento para meningoencefalitis criptocócica en pacientes **infectados con VIH**, la presente GPC recomienda como terapia de **primera línea (inducción y consolidación)**, lo siguiente:

“Amfotericina B deoxicolato (AmBd; 0.7 – 1 mg/kg/día por vía intravenosa [IV]) más flucitosina (100 mg/kg/día por vía oral en 4 tomas; se puede usar formulaciones IV en los casos graves y en aquellos sin ingesta oral, donde la preparación esté disponible) por al menos 2 semanas; seguido de fluconazol (400 mg [6 mg/kg] por día por vía oral [VO]) durante un mínimo de 8 semanas (A-I).

Las formulaciones lipídicas de la AmB (AmBFL), incluyendo la AmB liposomal (AmBL; 3 - 4 mg/kg/día IV) y el complejo lipídico de la AmB (ABLC; 5 mg/kg/día IV) durante al menos 2 semanas, pueden sustituir a la AmBd en pacientes con o predispuestos a presentar disfunción renal (B-II).”

Sin embargo, en la terapia primaria se han descrito algunos **regímenes alternativos para inducción y consolidación** (listados en orden de grado de recomendación)

“AmBd (0.7 - 1 mg/kg/día IV), AmBL (3 - 4 mg/kg/día IV), o ABLC (5 mg/kg/día IV) durante 4-6 semanas (A-II). AmBL se ha administrado de forma segura a 6 mg/kg/día IV en meningoencefalitis criptocócica y podría considerarse en caso de fracaso terapéutico o enfermedad alta carga fúngica.

AmBd (0,7 mg/kg/día IV) y fluconazol (800 mg/día VO) durante 2 semanas, seguido de fluconazol (800 mg/día VO) durante un mínimo de 8 semanas (B-I). Fluconazol (≥ 800 mg/día VO; se sugiere 1200 mg/día) más flucitosina (100 mg/kg/día VO) durante 6 semanas (B-II). Fluconazol (800-2000 mg/día VO) durante 10-12 semanas; se sugiere una dosis de ≥ 1200 mg/día en monoterapia (B-II). Itraconazol (200 mg bid VO) durante 10-12 semanas (C-II), aunque su uso no está recomendado.”

En lo que respecta a la terapia de mantenimiento (supresora) y profiláctica, el régimen con mayor grado de recomendación es:

“Fluconazol (200 mg/día VO), ≥ 1 año (A-I);...”*

** Mínimo 1 año de tratamiento antifúngico; con un inicio satisfactorio del TARGA, un recuento de células CD4 ≥ 100 células/ml, y una carga viral baja o indetectable por 3 meses.*

En cuanto a receptores de transplante de órganos, los regímenes con mayor grado de recomendación son los siguientes:

“Para el sistema nervioso central (SNC), la AmBL (3-4 mg/kg/día IV) o ABLC (5 mg/kg/día IV) más flucitosina (100 mg/kg/día dividido en 4 dosis) durante al menos 2

¹⁶ Perfect JR, Dismukes WE, Dromer F, Goldman DL, Graybill JR, Hamill RJ, et al. Clinical practice guidelines for the management of cryptococcal disease: 2010 update by the infectious diseases society of america. Clin Infect Dis. 2010;50(3):291-322.

semanas, para el régimen de inducción; seguido de fluconazol (400-800 mg/día [6-12 mg/kg] VO) durante 8 semanas y luego fluconazol (200-400 mg/día VI) por 6-12 meses (**B-II**). Si la terapia de inducción no incluye flucitosina, considerar las AmBFL por al menos 4-6 semanas (terapia de inducción); y en caso de enfermedad alta carga fúngica o fracaso, se podría considerar el uso de AmBL (6 mg/kg/día) (**B-III**)."

En pacientes no trasplantados o no infectados con VIH, los regímenes con mayor grado de recomendación son:

"AmBd (0.7 - 1 mg/kg/día IV) más flucitosina (100 mg/kg/día VO dividido en 4 dosis) por al menos 4 semanas (terapia de inducción). La terapia de inducción de 4 semanas está reservado para las personas con meningoencefalitis sin complicaciones neurológicas y con cultivo de LCR negativo a levaduras después de 2 semanas de tratamiento. Por cuestiones de seguridad, la AmBd puede ser sustituida por AmBFL durante la 3ª y 4ª semana. En los pacientes con complicaciones neurológicas, se debe considerar extender la terapia de inducción para un total de 6 semanas y la AmBFL puede darse durante las últimas 4 semanas del período de inducción. Luego, iniciar la consolidación con fluconazol (400 mg/día) durante 8 semanas (**B-II**).

Si el paciente es intolerante a la AmBd, puede sustituirse por AmBL (3-4 mg/kg/día IV) o ABLC (5 mg/kg/día IV) (**B-III**).

En caso no se de flucitosina o se interrumpa el tratamiento, se debe considerar alargar la terapia de inducción con AmBd o AmBFL por al menos 2 semanas (**B-III**)."

En pacientes pediátricos con criptococosis los regímenes con mayor grado de recomendación son:

"La terapia de inducción y consolidación para la enfermedad diseminada y del SNC es la AmBd (1 mg/kg/día IV) más flucitosina (100 mg/kg/día VO dividido en 4 tomas) durante 2 semanas (para las personas no infectadas por VIH, no receptores de trasplantes, seguir la distribución horaria del tratamiento para adultos), seguido de fluconazol (10-12 mg/kg/día VO) durante 8 semanas; para los pacientes intolerantes a la AmB, AmBL (5 mg/kg/día) o ABLC (5 mg/kg/día) (**A-II**). La terapia de mantenimiento es con fluconazol (6 mg/kg/día V.O) (**A-II**)."

Para el tratamiento de Criptococosis en entornos con recursos limitados (ERL) en atención de salud, los regímenes con mayor grado de recomendación son:

"Para la enfermedad a nivel del CNS y/o diseminada donde la flucitosina no está disponible, la terapia de inducción es AmBd (1 mg/kg/día IV) durante 2 semanas o AmBd (0,7 mg/kg/día IV) y fluconazol (800 mg/día VO) por 2 semanas, seguido por la terapia de consolidación con fluconazol (800 mg/día VO) por 8 semanas (**A-I**). La terapia de mantenimiento es fluconazol (200 - 400 mg/día VO) hasta reconstitución inmune (**A-I**)."

b. World Health Organization:

*Rapid advice: Diagnosis, Prevention and Management of Cryptococcal Disease in HIV-infected Adults, Adolescents and Children.*¹⁷

Actualización: 2011

Grado de recomendación: WHO

¹⁷ World Health Organization. Rapid Advice - Diagnosis, Prevention and Management of Cryptococcal Disease in HIV-infected Adults, Adolescents and Children. Geneva: World Health Organization, 2011. Disponible: http://www.who.int/hiv/pub/cryptococcal_disease2011/en/ (Accesado el 16 Set 2014)

La GPC de la OMS, recomienda los siguientes regímenes antifúngicos (inducción, consolidación y mantenimiento); en adultos, adolescentes y niños con criptococosis (meníngea y diseminada no-meníngea), infectados por VIH; listados en orden de preferencia:

*“Tratamiento en la fase de inducción: AmB (0.7-1 mg/kg/día) + flucitosina (100 mg/kg/día), por 2 semanas (**Recomendación fuerte, evidencia de alta calidad**); AmB (0.7-1 mg/kg/día) + fluconazol (800 mg/día), por 2 semanas (**Recomendación fuerte, evidencia de moderada calidad**); AmB (0.7-1 mg/kg/día por 5-7 días) + fluconazol (800 mg/día por 2 semanas) (**Recomendación condicional, evidencia de baja calidad**); Fluconazol (1200 mg/día) + flucitosina (100 mg/kg/día), por 2 semanas (**Recomendación condicional, evidencia de baja calidad**); Fluconazol (1200 mg/día por 2 semanas) (**Recomendación condicional, evidencia de baja calidad**).*

*Tratamiento en la fase de consolidación: Fluconazol (400-800 mg/día) después de 2 semanas de inducción con AmB (6-12 mg/kg/día hasta 400-800 mg/día, si es menor de 19 años), por 8 semanas; o Fluconazol (800 mg/día) después de 5-7 días de AmB o un régimen a base de fluconazol (12 mg/kg/día hasta 800 mg/día, si es menor de 19 años), por 8 semanas (**Recomendación fuerte, evidencia de baja calidad**).*

*Tratamiento de mantenimiento (profilaxis secundaria): fluconazol 200 mg/día (6 mg/kg/día hasta 200 mg/día, si es menor de 19 años). (**Recomendación fuerte, evidencia de alta calidad**)”*

La GPC destaca algunas consideraciones en base al costo y disponibilidad de medicamentos en ERL, precisando el alto costo de la anfotericina y la flucitosina (actualmente no autorizada ni disponible en la mayoría de ERL), y lo bien tolerado y barato del fluconazol. Además, menciona que la AmBL (3 mg/kg/día), asociada con menos toxicidad, puede considerarse como una alternativa a la AmB convencional, en base a la evidencia [de baja calidad] de dos ensayos clínicos. Sin embargo, las formulaciones liposomales son mucho más costosas, por esa razón no deberían utilizarse como regímenes de primera línea.

c. British HIV Association and British Infection Association:

*Guidelines for the treatment of opportunistic infection in HIV-seropositive individuals 2011.*¹⁸

Actualización: 2011

Grado de recomendación: British HIV Association (BHIVA) standard

La GPC, señala que históricamente, el tratamiento estándar para meningitis criptocócica en personas VIH negativas ha sido la AmBd (0,7-1 mg/kg/día) en combinación con flucitosina (100 mg/kg/día). Sin embargo, en pacientes con VIH señala lo siguiente:

*“El tratamiento de inducción estándar en meningitis criptocócica es con AmB, usualmente combinado con flucitosina 100mg/kg/día, por 2 semanas (**II**); La AmBL 4mg/kg/día IV es la preparación de AmB preferida en base a su menor nefrotoxicidad en comparación con las preparaciones convencionales (**III**); Fluconazol más flucitosina, o el uso de voriconazol o posaconazol, puede considerarse cuando los regímenes estándar fallan o no son tolerados (**IV**).*

¹⁸ Nelson M, Dockrell D, Edwards S; BHIVA Guidelines Subcommittee, Angus B, Barton S, et al. British HIV Association and British Infection Association guidelines for the treatment of opportunistic infection in HIV-seropositive individuals 2011. HIV Med. 2011;12 Suppl 2:1-140.

El régimen de mantenimiento recomendado es de fluconazol 400 mg/día VO, iniciado aproximadamente 2 semanas después de la terapia de inducción (Ib). La dosis de fluconazol se reduce a 200 mg/día después de 10 semanas (III). La profilaxis de rutina para la criptococosis, no está recomendada (IV)."

d. Centers for Disease Control and Prevention, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America:

*Guidelines for Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents.*¹⁹

Actualización: 2014

Grado de recomendación: CDC, NIH y IDSA

En lo que se refiere al manejo de la criptococosis en pacientes con VIH, la GPC señala lo siguiente:

"El tratamiento de inducción preferido en meningitis criptocócica y otras formas de criptococosis extrapulmonar es una AmBFL en combinación con flucitosina (AI). Históricamente, la AmBd fue la formulación preferida a una dosis de 0,7 a 1 mg/kg al día (AI). Sin embargo, basado en la creciente evidencia que las AmBFL son efectivas para la criptococosis diseminada, estas se deben utilizar como la formulación preferida (AI).

El régimen preferido para la terapia de inducción primaria consiste en la combinación de AmB más flucitosina 100 mg/kg/día distribuido en 4 tomas, por ≥ 2 semanas, en pacientes con función renal normal (AI).

Después de al menos 2 semanas de una terapia de inducción exitosa (definida como una mejoría clínica sustancial y un cultivo de LCR negativo después de una punción lumbar repetida) se puede suspender la AmB y la flucitosina, e iniciar la terapia de consolidación o seguimiento con fluconazol 400 mg/día (AI). Esta terapia debe continuarse durante al menos 8 semanas (AI). Posteriormente, el fluconazol debe reducirse a 200 mg/día y continuar como terapia crónica de mantenimiento hasta completar al menos un año de tratamiento con azoles."

e. Australasian Society for HIV Medicine:

*HIV Management in Australasia: a guide for clinical care.*²⁰

Actualización: 2009

Grado de recomendación: no emplean

En lo que se refiere al manejo de la criptococosis en pacientes con VIH, la GPC señala lo siguiente:

"El tratamiento de la meningitis criptocócica debe iniciarse con AmB (0,5-0,8 mg/kg/día) con o sin flucitosina (100 mg/día) durante 14 días. Hay varios estudios que muestran que este régimen se asocia con mayores tasas de esterilización del LCR y menos mortalidad aguda. En pacientes con respuesta clínica a los 14 días, el tratamiento puede ser cambiado a fluconazol VO en una dosis mínima de 400 mg/día

¹⁹ Panel on Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents. Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: recommendations from the Centers for Disease Control and Prevention, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. Disponible en http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adult_oi.pdf. (Accesado el 16 Set 2014)

²⁰ Australasian Society for HIV Medicine. HIV Management in Australasia: a guide for clinical care. Australia: Australasian Society for HIV Medicine Inc., 2009. Disponible: http://www.ashm.org.au/default2.asp?active_page_id=133 (Accesado el 16 Set 2014)

durante 8 a 10 semanas. La profilaxis secundaria con fluconazol 200 mg/día VO esta indicada y generalmente continua por aproximadamente 12 meses”

La terapia de mantenimiento o profilaxis secundaria es esencial después de la terapia inicial, si el recuento de células CD4 es bajo, la recaída es inevitable. El fluconazol 200-400 mg/día está asociado con una tasa de recaída de 2 a 3% en comparación con itraconazol o anfotericina semanal, que va del 18 al 25%. Varios estudios de cohorte han demostrado que la interrupción de terapia de mantenimiento contra la infección criptocócica es seguro en individuos que presentan aumento en los recuentos de células CD4 >200 células/l durante al menos seis meses después de iniciar el TARGA.

f. Southern African HIV Clinicians Society:

*Guideline for the prevention, diagnosis and management of cryptococcal meningitis among HIV-infected persons.*²¹

Actualización: 2013

Grado de recomendación: no emplean

La GPC de la Sociedad de Enfermedades Infecciosas de América (IDSA) y la OMS recomiendan como primera opción de tratamiento en la fase de inducción: AmB (0,7 - 1 mg/kg/dosis) y flucitosina (100 mg/kg/día). Desafortunadamente, la flucitosina no está disponible en Sudáfrica. En ausencia de flucitosina, el panel de expertos recomienda el siguiente tratamiento:

“En la fase de inducción, durante las dos primeras semanas: AmBd (1 mg/kg/día IV) y fluconazol (800 mg VO). En adultos sudafricanos la dosis de 1 mg/kg/día de AmB es bien tolerado. Además, recomienda la adición de fluconazol (800 mg/día) durante la fase de inducción de acuerdo con la GPC de la OMS. En la fase de consolidación, el panel recomienda fluconazol 400 mg/día VO por 8 semanas; y en la fase de mantenimiento (profilaxis secundaria), fluconazol 200 mg/día por al menos 10 meses. El fluconazol debería suspenderse cuando el recuento de linfocitos T CD4+ sea >200 células/ μ l durante al menos 6 meses y la carga viral más reciente sea indetectable.”

La recomendación de tratamiento esta apoyado por la evidencia de un ensayo clínico en la que se muestra que la combinación de AmB y fluconazol, está asociada con una tasa marginal superior de aclaramiento del LCR en comparación con AmB sola, y la evidencia de dos ensayos clínicos que muestran una disminución no significativa tanto de la mortalidad y morbilidad neurológica.

g. Ministerio de Salud del Perú:

*Norma Técnica de Salud de atención integral del adulto/a con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).*²²

Actualización: 2012

Grado de recomendación: no emplean

La presente norma técnica recomienda el uso de los siguientes esquemas de tratamiento para la neurocriptococosis:

²¹ Govender NP, Meintjes G, Bicanic T, Dawood H, Harrison TS, Jarvis JN, et al. Guideline for the prevention, diagnosis and management of cryptococcal meningitis among HIV-infected persons: 2013 update. SAJHIVMED. 2013;14(2):76-86.

²² Ministerio de Salud. Norma Técnica de Salud de atención integral del adulto/a con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Perú: Ministerio de Salud, 2012

“AmB 0.7 a 1mg/kg/día, por 2 semanas (Fase de inducción); Fluconazol 450mg VO por 8 semanas (Fase de consolidación); Fluconazol 150mg VO de por vida (Profilaxis secundaria o terapia supresiva)”

Así mismo, recomienda iniciar TARGA, dentro de la fase de consolidación.

2. Recomendaciones en base a sumarios: Opciones de tratamiento

La elección del tratamiento depende del lugar afectado, el estado inmunitario del huésped, y la gravedad de la enfermedad. En pacientes inmunocompetentes con enfermedad pulmonar aislada, se podría justificar sólo observación, mientras que los pacientes inmunodeprimidos y/o con VIH, van a requerir siempre tratamiento, así sean asintomáticos. El tratamiento de la meningoencefalitis y otras infecciones graves se inicia generalmente con una formulación de AmB, con o sin flucitosina. El fluconazol se utiliza para la terapia de mantenimiento en pacientes infectados por VIH con meningoencefalitis criptocócica y también puede ser utilizado en pacientes con formas leves que no impliquen el SNC (**Tabla N° 1**).²³

Tabla N° 1: Opciones de tratamiento de Criptococosis en pacientes con/sin VIH

Grupo de pacientes	HIV (-)		HIV +	
	Inmunocompetente Enfermedad pulmonar o extrapulmonar no-SNC	Inmunocomprometido Enfermedad extrapulmonar no-SNC o pulmonar grave, o enfermedad del SNC	Enfermedad extrapulmonar no-SNC o pulmonar leve - moderada, o asintomático con cultivo positivo	Enfermedad extrapulmonar no-SNC o pulmonar grave, o asintomático con cultivo positivo, o enfermedad del SNC
1° Línea: 1° opción	<ul style="list-style-type: none"> FZL [400 mg/día VO] por 6 - 12 m. (sintomáticos) o por 3 - 6 m. (asintomáticos) 	<ul style="list-style-type: none"> AmBd [0.7-1 mg/kg IV c/24 h] + 5-FC [100 mg/kg/día VO dividido c/6 h] por 2 s.; + FZL [400 mg/día] o ICZ [400 mg/día VO dividido en 1-2 dosis] por 10 s.; 	<ul style="list-style-type: none"> FZL [400 mg/día VO] por 6 - 12 m. 	<ul style="list-style-type: none"> AmBd [0.7-1 mg/kg IV c/24 h] + 5-FC [100 mg/kg/día VO dividido c/6 h] por 2 s.; + FZL [400 mg/día] por 10 s.
2° opción	<ul style="list-style-type: none"> IZL [400 mg/día VO dividido c/12-24 h] por 6 - 12 m. 	<ul style="list-style-type: none"> AmBd [0.7-1 mg/kg IV c/24 h] +/- 5-FC [100 mg/kg/día VO dividido c/6 h] por 2 s.; o AmBL [3-6 mg/kg IV c/24 h] por 6 - 10 s. +/- 5-FC [100 mg/kg/día VO dividido c/6 h] por 2 s. 	<ul style="list-style-type: none"> IZL [400 mg/día VO dividido c/12-24 h] por 1 - 2 a.; o FZL [400 mg/día VO] + 5-FC [100 mg/kg/día VO dividido c/6 h] por 10 s.; AmBd [0.7-1 mg/kg IV c/24 h] +/- 5-FC [100 mg/kg/día VO dividido c/6 h] 	<ul style="list-style-type: none"> AmBd [0.7-1 mg/kg IV c/24 h] por 6 - 10 s. +/- 5-FC [100 mg/kg/día VO dividido c/6 h] 2 s.; o AmBL [3-6 mg/kg IV c/24 h] por 6 - 10 s. +/- 5-FC [100 mg/kg/día VO dividido c/6 h] 2 s.; o FZL [400 mg/día VO] por 10 -12 s.; o FZL [400 mg/día VO] + 5-FC [100 mg/kg/día VO dividido c/6 h] por 6 - 10 s.; o IZL [400 mg/día VO dividido c/12-24 h] por 10 -12 s.; o IZL [400 mg/día VO dividido c/12-24 h] + 5-FC [100 mg/kg/día VO dividido c/6 h] por 6 - 10 s
3° opción	<ul style="list-style-type: none"> AmBd [0.7-1 mg/kg IV c/24 h]; o AmBL [3-6 mg/kg IV c/24 h] 			
2° Línea: 1° opción	<ul style="list-style-type: none"> AmBd [0.7-1 mg/kg IV c/24 h] +/- 5-FC [100 mg/kg/día VO dividido c/6 h] 		<ul style="list-style-type: none"> AmBd [0.7-1 mg/kg IV c/24 h] +/- 5-FC [100 mg/kg/día VO dividido c/6 h] 	
2° opción	<ul style="list-style-type: none"> AmBL [3-6 mg/kg IV c/24 h] +/- 5-FC [100 mg/kg/día VO dividido c/6 h] 		<ul style="list-style-type: none"> AmBL [3-6 mg/kg IV c/24 h] +/- 5-FC [100 mg/kg/día VO dividido c/6 h] 	

²³ BestPractice. Cryptococcosis: Treatment option [Internet]. London: BMJ Publishing Group Limited; c2014 [Actualizado 05 ago 2013; citado 16 Set 2014]. Disponible: <http://bestpractice.bmj.com/best-practice/monograph/917/basics/epidemiology.html>

Grupo de pacientes	HIV (-)		HIV +	
	Inmunocompetente Enfermedad pulmonar o extrapulmonar no-SNC	Inmunocomprometido Enfermedad extrapulmonar no-SNC o pulmonar grave, o enfermedad del SNC	Enfermedad extrapulmonar no-SNC o pulmonar leve - moderada, o asintomático con cultivo positivo	Enfermedad extrapulmonar no-SNC o pulmonar grave, o asintomático con cultivo positivo, o enfermedad del SNC
3° opción	• FZL [400 mg VO c/24h] + 5-FC [100 mg/kg/día VO dividido c/6 h]		• FZL [400 mg VO c/24h] + 5-FC [100 mg/kg/día VO dividido c/6 h]	
Mantenimiento 1° Línea:		• FZL [200 - 400 mg/día] por 1 a.	• FZL [200 - 400 mg/día] por 1 a.	• FZL [200 - 400 mg/día] por 1 a.

AmB: Amfotericina B; AmBd: AmB deoxicolato; AmBL: AmB liposomal; 5-FC: Flucitosina; FLZ: Fluconazol; IZL: Itraconazol

Cabe resaltar, que los antifúngicos azoles deben evitarse durante el primer trimestre del embarazo debido al riesgo de teratogenicidad. La mayoría de casos de criptococosis durante el embarazo han sido tratados con AmB, con buenos resultados tanto para la madre y el niño. Algunos casos incluyen el uso adicional de flucitosina.²⁴

V. Resumen de la evidencia comparativa en eficacia/efectividad

Brouwer et al.,²⁵ efectuaron un ensayo clínico aleatorizado, en el Hospital de Sappasitprasong, Ubon Ratchathani, al noreste de Tailandia, donde 64 pacientes con un primer episodio de meningitis criptocócica asociada a VIH, fueron aleatorizados para recibir tratamiento inicial con: AmB (0,7 mg/kg/día); AmB más flucitosina (100 mg/kg/día); AmB y fluconazol (400 mg/día); o triple terapia con AmB, flucitosina y fluconazol; con el objetivo de evaluar la actividad fungicida, a través de la medición de la tasa de reducción de unidades formadoras de colonias criptocócicas en LCR (CFU) a partir de cultivos cuantitativos seriados de LCR los días 3, 7 y 14 de tratamiento.

Concomitante con la presentación de meningitis criptocócica, 40 (63%) pacientes estaban infectados por VIH y 28 (44%) tenían diagnóstico previo de SIDA. En la **Tabla Nº 2**, se muestran las características clínicas y de laboratorio basales, y los resultados clínicos.

Tabla Nº 2. Características clínicas y de laboratorio basales; y resultados clínicos

	All patients	AmB	AmB plus 5FC	AmB plus Flu	AmB plus 5FC/Flu	p
Male (%)	38 (60%)	8 (50%)	8 (53%)	12 (75%)	10 (63%)	0.55
Age (years)‡	33 (29-36)	34 (28-38)	34 (29-36)	34 (29-38)	32 (30-34)	0.93
Mean (SD) weight (kg)	47 (8.6)	46 (8.3)	48 (8.8)	46 (6.8)	49 (10.3)	0.56
Known HIV-seropositive at presentation	40 (63%)	10 (63%)	10 (67%)	11 (69%)	9 (56%)	0.89
Previous AIDS diagnosis*	28 (44%)	8 (50%)	5 (33%)	8 (50%)	7 (44%)	0.76
Any decrease in Glasgow	12 (19%)	1 (6%)	2 (13%)	6 (38%)	3 (19%)	0.17
Coma Scale, or seizures, at presentation						
CD4 count ($\times 10^6/L$)‡	9 (6-20) (n=41)	9 (6-20) (n=10)	12 (8-17) (n=9)	13 (6-23) (n=10)	10 (7-32) (n=12)	0.95
CSF						
OP (cm)‡	25 (17-32) (n=56)	21 (19-30) (n=14)	20 (14-27) (n=13)	29 (20-33) (n=15)	28 (24-36) (n=14)	0.28
White cell count/mL‡	3 (0-100) (n=60)	1 (0-230) (n=16)	4 (0-100) (n=14)	9 (0-54) (n=14)	5 (0-150) (n=16)	0.97
Crypto Ag titre‡	1024 (256-2048) (n=61)	512 (256-1024) (n=16)	384 (128-1024) (n=14)	1024 (512-2048) (n=16)	1024 (512-4096) (n=15)	0.12
QC (CFU/mL CSF)‡	537 500 (53 500-1 995 000) (n=5)	422 500 (154 500-930 000) (n=1)	357 500 (5500-910 000) (n=0)	710 000 (22 100-3 275 000) (n=2)	1 370 000 (172 000-2 150 000) (n=0)	0.62
(n, n>5x10 ⁶)	(62, 3)	(16, 1)	(13, 0)	(15, 2)	(16, 0)	
Deaths						
2 weeks	9	2	1	5	1	0.28
10 weeks†	14	3	1	7	3	0.11

Data are number or number (%), unless otherwise stated. AmB=amphotericin B. 5FC=flucytosine. Flu=fluconazole. OP=opening pressure. Crypto Ag=cryptococcal antigen. QC=quantitative culture. Follow-up to 10 weeks was complete. *Wasting syndrome 11 (17%), tuberculosis nine (14%), Pneumocystis carinii pneumonia six (10%), cerebral toxoplasmosis one (2%), pericilliosis one (2%). †Includes deaths within 2 weeks. ‡Median (IQR).

²⁴ BestPractice. Cryptococcosis: Treatment option [Internet]. London: BMJ Publishing Group Limited; c2014 [Actualizado 05 ago 2013; citado 16 Set 2014]. Disponible: <http://bestpractice.bmj.com/best-practice/monograph/917/basics/epidemiology.html>

²⁵ Brouwer AE, Rajanuwong A, Chierakul W, Griffin GE, Larsen RA, White NJ, Harrison TS. Combination antifungal therapies for HIV-associated cryptococcal meningitis: a randomised trial. Lancet. 2004;363(9423):1764-7.

La tasa media de caída en el recuento de log UFC en LCR o la actividad fungicida temprana, osciló en la reducción de más de medio log UFC en LCR/día para el grupo AmB + flucitosina, a una reducción de menos de un tercio de log UFC en LCR/día para la AmB sola. En el modelo de regresión lineal, la actividad fungicida temprana estuvo fuertemente asociada al grupo de tratamiento ($p=0.007$). La AmB + flucitosina tuvo mayor actividad fungicida temprana que la AmB sola (diferencia=0.23 log UFC/día [IC 95% 0.10-0.36], $p=0.001$), AmB y fluconazol (diferencia=0.15, [0.01-0.29], $p=0.03$), o la triple terapia (diferencia=0.17, [0.04-0.30], $p=0.01$) (**Figura N° 1**). La inclusión del conteo del log basal en el modelo de regresión lineal no alteró sustancialmente las diferencias entre los regímenes de tratamiento: la actividad fungicida temprana para AmB + flucitosina se mantuvo significativamente mayor que con la AmB sola (diferencia=0.23 log UFC/día [0.10–0.35], $p=0.0006$), AmB + fluconazol (diferencia=0.15 [0.02–0.29], $p=0.02$), y la terapia triple (diferencia=0.16 [0.04–0.28], $p=0.02$).

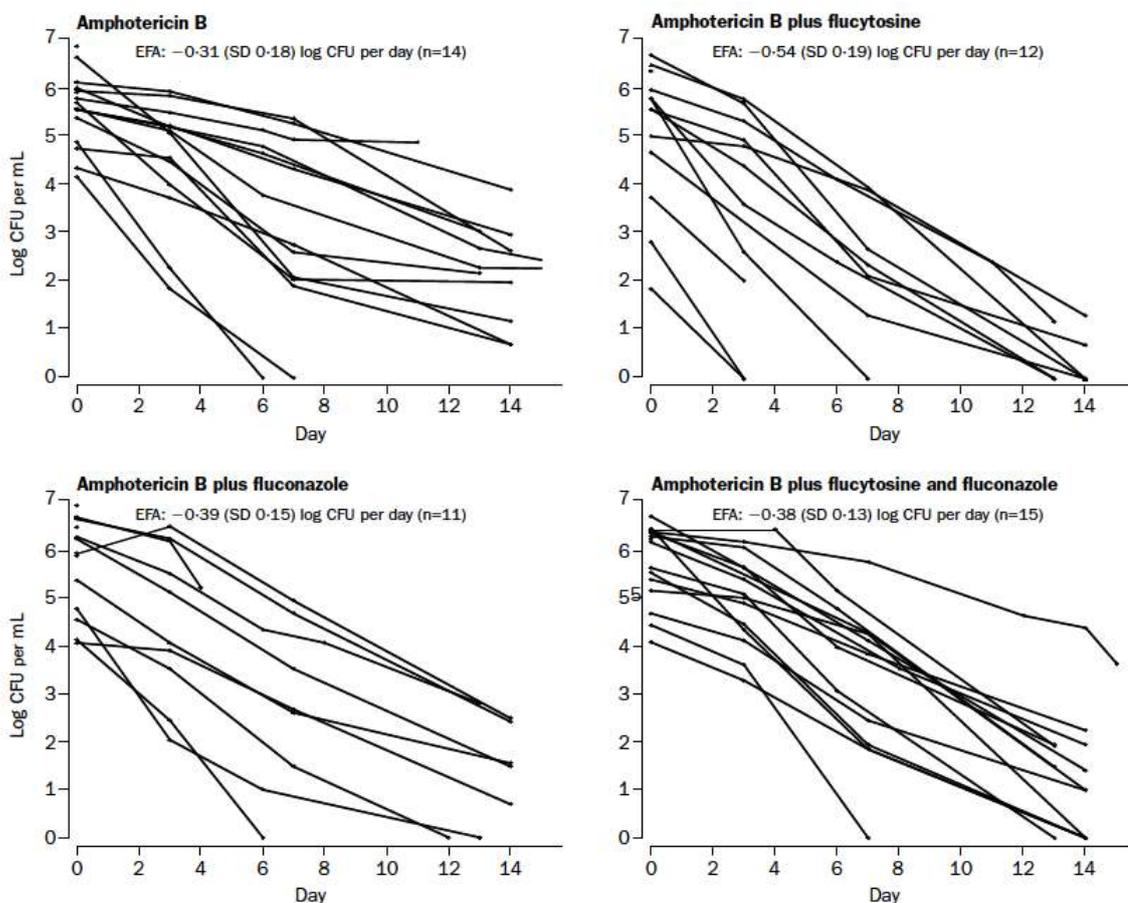


Figura N° 1. Caída en UFC en LCR en base a tiempo por grupo de tratamiento

Day JN, et al.,²⁶ realizó un ensayo clínico aleatorizado, controlado, de etiqueta abierta, para determinar si la combinación de altas dosis de AmB, con flucitosina o con altas dosis de fluconazol, mejora la supervivencia a los 14 y 70 días; como terapia de inducción para meningitis criptocócica en pacientes infectados con VIH. Para ello, se asignaron 3 grupos de tratamiento, todos los pacientes recibieron AmB 1mg/kg/día; los pacientes del grupo 1 fueron tratados durante 4 semanas, y los de los grupos 2 y 3 por 2 semanas. Los pacientes del grupo 2 recibieron simultáneamente flucitosina

²⁶ Day JN, Chau TT, Wolbers M, Mai PP, Dung NT, Mai NH, et al. Combination antifungal therapy for cryptococcal meningitis. N Engl J Med. 2013;368(14):1291-302.

100mg/kg/día durante 2 semanas, y los del grupo 3 recibieron simultáneamente fluconazol 400mg BID durante 2 semanas.

C. neoformans fue cultivado del LCR de 291/298 pacientes (97.7%) y de la sangre de 122/168 pacientes (72.6%). Todas las infecciones fueron *C. neoformans* var. *grubii* tipo molecular VNI. Siete pacientes tenían los niveles de creatinina ligeramente elevados (rango, 145-188 µmol/L). Los datos basales están descritos en la **Tabla Nº 3**.

Tabla Nº 3. Características basales de los grupos de tratamiento

Characteristic	Group 1, Amphotericin B (N=99)	Group 2, Amphotericin B and Flucytosine (N=100)	Group 3, Amphotericin B and Fluconazole (N=99)
Age — yr†			
Median	28	28	27
Interquartile range	25–31	25–33	24–31
Male sex — no. (%)	81 (82)	80 (80)	84 (85)
Intravenous drug use — no./total no. (%)	51/90 (57)	49/94 (52)	53/97 (55)
Duration of symptoms — days‡			
Median	15	14	12
Interquartile range	7–22	8–18	7–20
Headache — no./total no. (%)	95/97 (98)	99/99 (100)	98/99 (99)
Fever — no./total no. (%)	75/97 (77)	75/98 (77)	72/98 (73)
Neck stiffness — no./total no. (%)	66/91 (73)	64/91 (70)	66/95 (69)
Seizure — no./total no. (%)	9/94 (10)	9/98 (9)	2/98 (2)
Glasgow Coma Scale score — no./total no. (%)§			
15	66/97 (68)	67/99 (68)	78/98 (80)
11–14	21/97 (22)	24/99 (24)	15/98 (15)
≤10	10/97 (10)	8/99 (8)	5/98 (5)
Cranial-nerve palsy — no./total no. (%)	27/97 (28)	22/98 (22)	18/98 (18)
Papilledema — no./total no. (%)	18/85 (21)	19/89 (21)	17/93 (18)
CSF opening pressure >18 cm of CSF — no./total no. (%)	56/83 (67)	61/80 (76)	55/81 (68)
CSF white-cell count — cells/ml¶			
Median	33	26	24
Interquartile range	7–76	8–61	7–83
CSF glucose level — mmol/liter			
Median	2.21	2.30	2.34
Interquartile range	1.50–3.00	1.70–2.98	1.70–2.99
Plasma glucose level — mmol/liter**			
Median	5.69	5.90	5.43
Interquartile range	4.84–6.50	4.88–6.90	4.80–6.20
CSF yeast count — log ₁₀ CFU/ml††			
Median	5.91	5.81	5.74
Interquartile range	5.49–6.48	4.74–6.15	4.80–6.34
CD4 count — cells/mm ³ ‡‡			
Median	18	17	14
Interquartile range	8–37	9–28	8–41
Creatinine — µmol/liter§§			
Median	72.0	73.0	70.4
Interquartile range	61.0–93.5	60.0–86.0	61.1–88.5

* There were no significant between-group differences at baseline, with the exception of CSF yeast count (P=0.03 by the Kruskal–Wallis test). For additional details, see Table S1 in the Supplementary Appendix. CFU denotes colony-forming units, and CSF cerebrospinal fluid. To convert the values for glucose to milligrams per deciliter, divide by 0.05551. To convert the values for creatinine to milligrams per deciliter, divide by 88.4.

† Data were missing for 1 patient in group 3.

‡ Data were missing for 14 patients in group 1, for 6 in group 2, and for 8 in group 3.

§ Scores on the Glasgow Coma Scale range from 3 to 15, with lower scores indicating reduced levels of consciousness.

¶ Data were missing for 10 patients in group 1, for 12 in group 2, and for 12 in group 3.

|| Data were missing for 6 patients in group 2, for 4 in group 2, and for 6 in group 3.

** Data were missing for 8 patients in group 1, for 8 in group 2, and for 6 in group 3.

†† Data were missing for 22 patients in group 1, for 20 in group 2, and for 20 in group 3.

‡‡ Data were missing for 28 patients in group 1, for 26 in group 2, and for 26 in group 3.

§§ Data were missing for 8 patients in group 1, for 3 in group 2, and for 4 in group 3.

Al día 14, se observaron menos muertes entre los pacientes que recibieron AmB y flucitosina (15) que con AmB sola (25), (HR, 0,57; IC 95%, 0.30-1.08; p=0.08). Al día 70, 44 pacientes tratados con monoterapia de AmB habían muerto, en comparación con 30 tratados con AmB y flucitosina, y 33 tratados con AmB y fluconazol. El tratamiento con AmB y flucitosina se asoció con un riesgo significativamente menor de muerte al día 70 en el análisis por intención de tratar (HR, 0,61; 0.39-0.97, p=0,04); la combinación con fluconazol no tuvo ningún efecto significativo en la supervivencia en comparación con la monoterapia, a los 14 días (HR, 0.78, 0,44-1,41, p=0,42), a los 70 días (HR, 0.71; 0.45-1.11, p=0.13). (**Tabla N° 4**)

Tabla N° 4. Resultados primarios y secundarios

Outcome	Group 1, Amphotericin B (N=99)	Group 2, Amphotericin B and Flucytosine (N=100)	Group 3, Amphotericin B and Fluconazole (N=99)
Coprimary outcomes			
Death by day 14			
No. of deaths	25	15	20
Probability of survival (95% CI)	0.75 (0.67 to 0.84)	0.85 (0.78 to 0.92)	0.80 (0.73 to 0.88)
Death by day 70†			
No. of deaths	44	30	33
Probability of survival (95% CI)	0.56 (0.47 to 0.66)	0.69 (0.61 to 0.79)	0.67 (0.58 to 0.77)
Secondary outcomes			
Death by day 70 in the per-protocol population			
No. of deaths/no. of patients included in analysis	37/87	26/92	27/88
Probability of survival (95% CI)	0.58 (0.48 to 0.69)	0.71 (0.63 to 0.81)	0.69 (0.60 to 0.80)
Death by day 182‡			
No. of deaths	53	34	45
Probability of survival (95% CI)	0.46 (0.37 to 0.57)	0.65 (0.56 to 0.75)	0.54 (0.45 to 0.65)
Estimated change in CSF fungal count in first 14 days (95% CI) — log ₁₀ CFU/ml/day	-0.31 (-0.34 to -0.29)	-0.42 (-0.44 to -0.40)	-0.32 (-0.34 to -0.29)
CSF fungal clearance			
No. of patients with documented clearance	52	74	63
Clearance rate per person-wk of follow-up (95% CI)	0.17 (0.13 to 0.23)	0.39 (0.31 to 0.50)	0.26 (0.20 to 0.34)

* Reported results are for the intention-to-treat population unless otherwise specified and were not adjusted for baseline covariates or multiple comparisons, except for time to CSF fungal clearance, which was adjusted for baseline fungal count. In the coprimary comparisons for death by 14 days and death by 70 days in group 2 versus group 1 and in group 3 versus group 1, conservative Bonferroni multiplicity adjustment would require doubling of the P values (adjustment for multiple primary end points) or would require the P value to be four times as large (adjustment for multiple primary end points and for multiple comparisons of the combination therapies versus a common control group). For disability outcomes, see Table S2 in the Supplementary Appendix.

† Hazard ratios are shown for all outcomes except for the estimated change in CSF fungal count, for which the between-group difference in the estimated change is shown.

‡ When hazard ratios for death by day 70 were adjusted for baseline covariates, the results were as follows: for group 2 versus group 1, the hazard ratio was 0.62 (95% CI, 0.38 to 0.996), P=0.048; for group 3 versus group 1, the hazard ratio was 0.94 (95% CI, 0.58 to 1.51), P=0.80; and for group 2 versus group 3, the hazard ratio was 0.66 (95% CI, 0.39 to 1.10), P=0.11.

§ When hazard ratios for death by day 182 were adjusted for baseline covariates, the results were as follows: for group 2 versus group 1, the hazard ratio was 0.56 (95% CI, 0.36 to 0.87), P=0.01; for group 3 versus group 1, the hazard ratio was 1.01 (95% CI, 0.66 to 1.53), P=0.97; and for group 2 versus group 3, the hazard ratio was 0.55 (95% CI, 0.35 to 0.88), P=0.01.

La supervivencia vista en pacientes que recibieron AmB y flucitosina, en comparación con aquellos que recibieron monoterapia con AmB, fue más marcada a los 6 meses (HR: 0.56, IC 95%, 0.36-0.86, p=0.01). El tratamiento con AmB y fluconazol no confirió una ventaja de supervivencia, en comparación con la monoterapia.

La AmB más flucitosina se asoció con un aumento significativo de las tasas de aclaramiento de levaduras en LCR (-0.42 log UFC/ml por día, vs -0.31 y -0.32 log UFC/ml por día en los grupos 1 y 3, respectivamente, p<0.001 para ambas comparaciones).

Tabla Nº 4 (continuación). Resultados primarios y secundarios.

Hazard Ratio or Difference in Estimated Change (95% CI)†					
Group 2 vs. Group 1	P Value	Group 3 vs. Group 1	P Value	Group 2 vs. Group 3	P Value
0.57 (0.30 to 1.08)	0.08	0.78 (0.44 to 1.41)	0.42	0.72 (0.37 to 1.41)	0.34
0.61 (0.39 to 0.97)	0.04	0.71 (0.45 to 1.11)	0.13	0.87 (0.53 to 1.42)	0.57
0.60 (0.36 to 0.99)	0.04	0.68 (0.41 to 1.11)	0.12	0.88 (0.52 to 1.51)	0.65
0.56 (0.36 to 0.86)	0.01	0.78 (0.53 to 1.16)	0.23	0.72 (0.46 to 1.12)	0.14
-0.10 (-0.14 to -0.07)	<0.001	0.00 (-0.04 to 0.03)	0.83	-0.10 (-0.14 to -0.07)	<0.001
3.18 (2.17 to 4.66)	<0.001	1.39 (0.94 to 2.07)	0.10	2.29 (1.59 to 3.29)	<0.001

Hamill RJ, et al.,²⁷ realizó un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, diseñado para comparar la eficacia y seguridad de Amfotericina B liposomal o Amfotericina B deoxicolato en pacientes con SIDA y meningitis criptocócica. Para ello, los pacientes fueron distribuidos aleatoriamente en 3 grupos, en una proporción 1:1:1, para recibir Amfotericina B deoxicolato 0.7 mg/kg/día (AmBd; n=87), Amfotericina B liposomal 3 mg/kg/día (AmBL-3; n=86), o Amfotericina B liposomal 6 mg/kg/día (AmBL-6; n=94), por 14 días; sin embargo, en algunos casos se requirió un mínimo de 11 días, y otros pudo continuar hasta 21 días de terapia ininterrumpida.

El criterio de valoración principal de eficacia fue la incidencia de éxito micótico (conversión de los resultados de cultivos en LCR) en la semana 2 (14±4 días). Los criterios de valoración de eficacia secundaria fueron: (1) éxito terapéutico definido por protocolo a la semana 10 en los pacientes que completaron el tratamiento del estudio o murieron durante las semanas 2-10 (días 14-85), y (2) supervivencia a la semana 10 entre la población con intención a tratar modificada. Un resultado clínico exitoso a las 2 semanas se definió como ningún aumento en la gravedad de los signos o síntomas individuales de meningitis; mientras que un resultado clínico exitoso a las 10 semanas se consideró como la ausencia o la mejora clínica significativa de los signos y síntomas de la meningitis, en relación al puntaje meningitis presentada. El éxito terapéutico se definió como éxito clínico más esterilización de los cultivos en LCR a las 10 semanas.

²⁷ Hamill RJ, Sobel JD, El-Sadr W, Johnson PC, Graybill JR, Javaly K, Barker DE. Comparison of 2 doses of liposomal amphotericin B and conventional amphotericin B deoxycholate for treatment of AIDS-associated acute cryptococcal meningitis: a randomized, double-blind clinical trial of efficacy and safety. Clin Infect Dis. 2010;51(2):225-32.

Los resultados del cultivo de LCR fueron negativos a las 2 semanas en el 47.5% de los pacientes que recibieron AmBd, en el 58.3% de los que recibieron AmBL-3, y en el 48,0% de los que recibieron AmBL-6. Ninguna de estas diferencias entre los grupos fue estadísticamente significativa (diferencia de tratamiento entre AmBL-3 vs AmB, 10.8% [IC 95%, 6.9%-28.5%]; y la diferencia de tratamiento entre AmBL-6 vs AmBd, 0.5 % [16.4% a 17.3%]). Las respuestas clínicas a las 2 semanas, determinado por la mejoría en la gravedad de los signos y síntomas de la meningitis individuales ocurrieron en el 65,8% de los pacientes que recibieron la AmBd, en comparación con 65.8% de los pacientes que recibieron AmBL-3 y 75.3% que recibieron AmBL-6; mientras que el éxito clínico a las 10 semanas se logró en el 81.5% de los pacientes que recibieron AmBd, y el 70.5% de los que recibieron AmBL-3 y el 72.9% de los que recibieron AmBL-6. **(Tabla N° 5)**

Tabla N° 5. Eficacia de la amfotericina B liposomal y amfotericina B deoxicolato

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 1st 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.

Leenders AC, et al.²⁸, realizó un ensayo clínico aleatorizado, para comparar Amfotericina B deoxicolato (AmBd) y Amfotericina B Liposomal (AmBL) como terapia inicial para la meningitis criptocócica asociada a SIDA. Para ello, 28 pacientes fueron asignados al azar 1:1 para recibir un régimen de monoterapia de 3 semanas con AmBL [AmBisome] (4 mg/kg/día IV) o AmBd (0.7mg/kg/día IV). Todos los pacientes que completaron las 3 primeras semanas, continuaron el tratamiento con fluconazol (400 mg/día VO) durante 7 semanas; posteriormente, fluconazol 200 mg; todos los pacientes fueron seguidos al menos durante 6 meses para documentar las recaídas. Tanto el análisis univariado y multivariado mostraron dos factores que se asociaron significativamente con un mayor tiempo de respuesta clínica: recuento de leucocitos en LCR <20 x 10⁶/l, y aumento de la presión de apertura lumbar > 30 cm H₂O.

Las tasas de respuesta clínica después de las primeras 3 semanas de tratamiento fue de 12 de 15 [80%; IC95%, 52-96], y 11 de 13 (86%, IC95%, 55-98) en AmL y AmBd, respectivamente (P=1,0); la mediana de tiempo fue de 15 días para ambos brazos. Durante las 7 semanas siguientes, 1 paciente tratado con AmBL y 2 tratados con AmBd, murieron. A la semana 10, fueron 13 de 15 (87%) asignados a AmBL y 10 de 12 (83%) a

²⁸ Leenders AC, Reiss P, Portegies P, Clezy K, Hop WC, Hoy J, et al. Liposomal amphotericin B (AmBisome) compared with amphotericin B both followed by oral fluconazole in the treatment of AIDS-associated cryptococcal meningitis. AIDS. 1997;11(12):1463-71.

los asignados al grupo AmBd. No se observaron recidivas clínicas durante el período de estudio de 10 semanas. No hubo recaídas clínicas probadas durante los 6 meses de seguimiento.

El tratamiento con AmBL dio lugar a una conversión del cultivo del LCR dentro de 7 días en 6 de 15 pacientes frente a 1 de 12 pacientes tratados con AmBd ($p=0,09$). Dentro de los 14 días, 10 de 15 pacientes tratados con AmBL, en comparación con los tratados con AmBd (1 de 9, $p=0,01$). Dentro de los 21 días, 11 de 15 pacientes tratados con AmBL frente a 3 de 8 tratados con AmBd, tuvieron respuesta micológica ($p=0,18$). Cuando se empleó el estimador de Kaplan-Meier para comparar el tiempo de conversión del cultivo de LCR, AmBL fue más rápido que la AmBd ($p<0,05$), la mediana de tiempo hasta la conversión del cultivo de LCR fue entre 7 y 14 días para AmBisome frente a >21 días para la AMB.

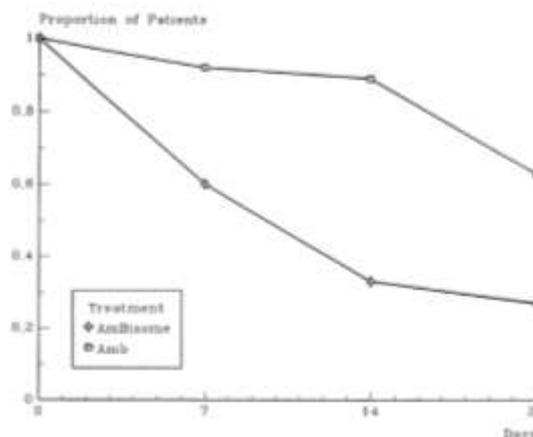


Figura 2: Estimador de Kaplan-Meier de la proporción de pacientes que tuvieron cultivos de LCR positivo durante las primeras 3 semanas de tratamiento, según grupo de tratamiento

Una correlación significativa entre el momento de la conversión del cultivo de LCR y el tiempo de respuesta clínica ($r=0,63$, $p<0,001$).

VI. Resumen de la evidencia comparativa en seguridad

Se ha reportado hipoplasia medular moderada, dando lugar a anemia, leucopenia, pancitopenia, trombocitopenia o agranulocitosis. También se ha reportado eosinofilia y anemia aplásica. La toxicidad a nivel de médula ósea puede ser irreversible y puede ser mortal en pacientes inmunodeprimidos; el riesgo de toxicidad se incrementa con concentraciones séricas prolongadas y elevadas de flucitosina (es decir, ≥ 100 mcg/ml), particularmente en disfunción renal o durante el tratamiento concomitante con AmB.²⁹

La reducción en los efectos secundarios observados con flucitosina 100 mg/kg/día durante 2 semanas, en pacientes con infección criptocócica asociada a VIH; puede deberse, a que las concentraciones plasmáticas en pacientes que recibieron una formulación IV fueron significativamente mayores en comparación con los pacientes que recibieron una formulación oral. La absorción y biodisponibilidad de la flucitosina oral ha sido generalmente alta (75 a 90%) en voluntarios normales y pacientes norteamericanos. Los datos de un estudio en Tailandia plantean que la absorción no es tan completa en pacientes con enfermedad por VIH en etapa tardía, sugiriendo una biodisponibilidad oral de sólo el 45%, basado en la proporción del área bajo la curva (AUC) para la formulación oral e IV.³⁰

El mecanismo de toxicidad de la flucitosina no está del todo dilucidado. Sin embargo, se ha postulado que la conversión de flucitosina a ciertos metabolitos, especialmente el 5-fluorouracilo (5-FU), podría ser el mecanismo de desarrollo de toxicidad asociada a

²⁹ DynaMed. Flucytosine [Internet]. USA: EBSCO; c2014 [Actualizado 18 ene 2013; citado 17 set 2014]. Disponible: <http://web.a.ebscohost.com/dynamed/>

³⁰ Brouwer AE, van Kan HJ, Johnson E, Rajanuwong A, Teparrukkul P, Wuthiekanun V, et al. Oral versus intravenous flucytosine in patients with human immunodeficiency virus-associated cryptococcal meningitis. *Antimicrob Agents Chemother.* 2007;51(3):1038-42.

algunos efectos secundarios de la flucitosina, como hepatotoxicidad y depresión medular. Dado que se ha detectado que los pacientes tratados con flucitosina tienen cantidades detectables de 5-FU en orina y suero; el cual se asociado [5-FU] a depresión de medula ósea y complicaciones gastrointestinales. Además, se ha mostrado que las concentraciones 5-FU en pacientes tratados con 5-FC son comparables a aquellos pacientes tratados con 5-FU.³¹

El efecto de la insuficiencia renal en el perfil farmacocinético de la amfotericina B liposomal no se ha evaluado formalmente; Sin embargo, en ensayos clínicos, los pacientes que tenían insuficiencia renal pre-existente no requirieron ajuste de dosis. Las pruebas sugieren que los pacientes sometidos a procedimientos de hemodiálisis o de filtración, no requieren ajuste de dosis; sin embargo, la administración de amfotericina B liposomal debe evitarse durante estos procedimientos.³²

En el estudio de Day JN, et al.;³³ los eventos adversos se presentaron con una frecuencia similar entre todos los grupos de tratamiento. Los eventos adversos más frecuentes fueron anemia, hipopotasemia, niveles elevados de transaminasas, neutropenia, hipercreatinemia e infecciones oportunistas. La neutropenia fue más frecuente entre los pacientes que recibieron AmB, ya sea con flucitosina o fluconazol que entre los que recibieron monoterapia con AmB (34% y 32%, respectivamente, frente a 19%, $p=0,04$ para la comparación general). Menos pacientes tenían anemia grave en el grupo que recibió la AmB con fluconazol (29%) que en el grupo que recibió monoterapia con AmB (46%) y el grupo que recibió la AmB con flucitosina (35%). La modificación o interrupción del tratamiento ocurrió en ocho pacientes de cada grupo.

En el estudio de Brouwer et al.;³⁴ todos los tratamientos fueron bien tolerados y durante las primeras 2 semanas no hubo retiros debido a efectos secundarios. No hubo depresión medular grave (recuento de plaquetas $<50000 \times 10^6/L$, neutrófilos $<500 \times 10^6/L$) con flucitosina y aumentos clínicamente significativos en las pruebas de función hepática (> 5 veces el valor normal). La mortalidad fue del 14% (9/63) a las 2 semanas y 22% (14/63) a las 10 semanas (**Figura N° 1**). En el análisis univariado, los factores que se asociaron con mayor riesgo de muerte en la semana 10 fueron: disfunción cerebral definida como convulsiones o nivel de consciencia disminuida (6/49 sobrevivientes vs 6/14 muertos, $p=0.018$, prueba exacta de Fisher), y log UFC/ml basal ($p=0.003$, prueba U de Mann-Whitney. En un modelo de regresión logística incluyendo estos dos factores, ambos se mantuvieron independientemente asociados con la muerte temprana, con OR=9 (IC 95%, 1.5-55.0, $p=0.015$) y 4 (1.4-11.0, $p=0.01$), respectivamente.

En el estudio de Hamill, et al.;³⁵ al evaluar la seguridad, al comparar AmBd, AmBL-3 y AmBL-6, la incidencia de reacciones relacionadas con la infusión, así como las frecuencias individuales de fiebre, escalofríos o rigores y eventos respiratorios, fueron significativamente menores en los pacientes quienes recibieron AmBL en comparación con AmBd (**Tabla N° 6**). Los pacientes que recibieron AmBL-3 desarrollaron significativamente menos nefrotoxicidad, basado en el incremento de la creatinina sérica

³¹ Vermes A, Guchelaar HJ, Dankert J. Flucytosine: a review of its pharmacology, clinical indications, pharmacokinetics, toxicity and drug interactions. J Antimicrob Chemother. 2000;46(2):171-9

³² Moen MD, Lyseng-Williamson KA, Scott LJ. Liposomal amphotericin B: a review of its use as empirical therapy in febrile neutropenia and in the treatment of invasive fungal infections. Drugs. 2009;69(3):361-92

³³ Day JN, Chau TT, Wolbers M, Mai PP, Dung NT, Mai NH, et al. Combination antifungal therapy for cryptococcal meningitis. N Engl J Med. 2013;368(14):1291-302.

³⁴ Brouwer AE, Rajanuwong A, Chierakul W, Griffin GE, Larsen RA, White NJ, Harrison TS. Combination antifungal therapies for HIV-associated cryptococcal meningitis: a randomised trial. Lancet. 2004;363(9423):1764-7.

³⁵ Hamill RJ, Sobel JD, El-Sadr W, Johnson PC, Graybill JR, Javaly K, Barker DE. Comparison of 2 doses of liposomal amphotericin B and conventional amphotericin B deoxycholate for treatment of AIDS-associated acute cryptococcal meningitis: a randomized, double-blind clinical trial of efficacy and safety. Clin Infect Dis. 2010;51(2):225-32.

($p=0.04$) (**Tabla N° 7**). Por otro lado, con respecto a la mortalidad, el 11.6% de pacientes fallecieron durante el estudio, sin mostrar diferencias entre los grupos de estudio, AmBd (11.5%), AmBL-3 (13.9%), y AmBL-6 (9.5%).

Tabla N° 6: La incidencia de reacciones relacionadas con la infusión entre los receptores de amfotericina B liposomal y amfotericina B deoxicolato

Infusion-related reaction	No. (%) of patients, by regimen			<i>P</i> ^a	
	L-AmB 3 (n = 86)	L-AmB 6 (n = 94)	AmB (n = 87)	L-AmB 3 vs AmB	L-AmB 6 vs AmB
Increase in temperature $\geq 1.0^{\circ}\text{C}$	6 (7)	8 (8.5)	24 (27.6)	<.001	<.001
Chills and/or rigors	5 (5.8)	8 (8.5)	42 (48.3)	<.001	<.001
Nausea	11 (12.8)	13 (13.8)	18 (20.7)	.222	.241
Vomiting	14 (16.3)	13 (13.8)	16 (18.4)	.841	.425
Respiratory system (any adverse event)	0 (0)	1 (1.1)	8 (9.2)	.007	.015
Overall	27 (31.4)	35 (37.2)	58 (66.7)	<.001	<.001

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

^a Determined using the Fisher exact test.

Tabla N° 7: Eventos adversos entre los receptores de amfotericina B liposomal y amfotericina B deoxicolato

Adverse event	No. (%) of patients, by regimen			<i>P</i>	
	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.

El Centro Nacional de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia conducido por la DIGEMID a través de la Base de datos Vigi-Base del Centro de Monitorización de Uppsala de la OMS (Uppsala Monitoring Centre), registró hasta Agosto del 2014; 256 clases de sospechas de reacciones adversas a medicamentos (RAM) para flucitosina; haciendo un total de 854 casos; de un total de 361 reportes (**Tabla N° 8**).³⁶ Así mismo, a nivel nacional según la base de datos del Centro Nacional de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia, para el medicamento flucitosina no se ha registrado ningún caso.³⁷

Tabla N° 8: Reacciones adversas más prevalentes ($\geq 1\%$) según Base de datos internacional VigiFlow

Reacciones adversas bajo terminología WHO-ART (n)	Porcentaje
Función renal anormal (29), trombocitopenia (22)	3%
Azotemia (21), Pancitopenia (20), Rash (20), Anemia (19), Leucopenia (17), Síndrome de reconstitución inmune (14), Vómitos (14), Paro cardiorrespiratorio (13), Muerte (13), Diarrea (13), Fiebre (13), Tratamiento ineficaz (13), Insuficiencia renal aguda (13)	2%
Dolor de cabeza (12), Meningitis (12), Náuseas (12), Función hepática anormal (11), Agranulocitosis (10), Hipopotasemia (10), Prurito (10), Rash maculopapular (10), Dolor en el pecho (9), Granulocitopenia (9), Erupción eritematosa (9), Insuficiencia cardíaca	1%

³⁶ Base de datos VigiBase - Uppsala Monitoring Centre de la OMS - Centro Nacional de Farmacovigilancia Perú (Flucitosina). Accesado: 26 Ago 2014. Disponible en: <http://www.who-umc.org/>

³⁷ Base de datos VigiFlow - Uppsala Monitoring Centre de la OMS - Centro Nacional de Farmacovigilancia Perú (Flucitosina). Accesado: 26 Ago 2014. Disponible en: <http://www.who-umc.org/>

Reacciones adversas bajo terminología WHO-ART (n)	Porcentaje
(8), Gravedad específica de la orina incrementada (8), Hemorragia gastrointestinal (7), Daño hepatocelular (7), Disnea (6), Hepatitis colestásica (6), Hipotensión (6), Trastorno neurológico, no específico (6), Neumonía (6), Sepsis (6), Dolor abdominal (5), Miocardiopatía (5), Colitis (5), GGT incrementado (5), Hepatitis (5), Parestesia (5), Fosfatasa alcalina incrementada (5), Rigor (5), TGO incrementado (5)	

N=854 reacciones adversas en total, n=número de casos; en la tabla se omitió colocar 22 reacciones reportadas como "Término bajo evaluación de WHO-ART", 3%; y 13 reacciones reportadas como "Término no aceptado por WHO-ART", 2%.
Se consideraron las reacciones adversas $\geq 1\%$

VII. Resumen de la evidencia comparativa en costo

Rajasingham, et al.³⁸, realizó un estudio con el objetivo de estimar la relación costo-efectividad incremental (ICER) de seis regímenes de inducción para meningitis criptocócica (MC): fluconazol (800–1200 mg/d) por 14 d; fluconazol (1200 mg/d) + flucitosina (100 mg/kg/d) por 14 d; AmB (1.0 mg/kg/d) por 5–7 d \pm fluconazol (1,200 mg/d) por 14 d; AmB (0.7–1.0 mg/kg/d) por 14 d; AmB (0.7–1.0 mg/kg/d) + fluconazol (800 mg/d) por 14 d; AmB (0.7–1.0 mg/kg/d) + flucitosina (100 mg/kg/d) por 14 d.

Utilizando estimaciones de costos (medicamentos, atención, pruebas de laboratorio, exámenes diagnósticos, manómetros y personal), se calculó el costo total de cada una de las seis estrategias de tratamiento de inducción.

A partir de una revisión de los ensayos de tratamiento de MC en ámbitos de recursos limitados, se calculó las estimaciones de mortalidad a 10 semanas para cada uno de los regímenes de tratamiento. La mortalidad al año, después del tratamiento de MC entre quienes sobrevivieron las 10 semanas se estimó en 11,2% (IC 95%: 8,6% -14,1%); estimación derivada del promedio ponderado de cohortes agrupadas de Sudáfrica (n=262), Uganda (n=101), y Tailandia (n=277); y la mortalidad entre 1 y 5 años después del diagnóstico de MC, se estimó en 11,5% basado en una cohorte de Uganda y otra de Tailandia con tratamiento antirretroviral (TAR) y una cohorte de Uganda sin iniciar TAR

Los años de vida ajustados por calidad (AVAC) se calcularon en base a la escala del estado funcional de Karnofsky y la esperanza de vida prevista. Para el análisis costo-efectividad, se comparó los regímenes de inducción utilizando la relación costo-efectividad como punto final primario. El ICER se calculó como el coste adicional de una estrategia de tratamiento para MC comparado con fluconazol (1200mg) en monoterapia, dividido por la mejora incremental en AVAC.

En base a los resultados de 18 ensayos y cohortes se evaluó los regímenes de inducción de MC en entornos con recursos limitados, se calculó la mortalidad media a 10 semanas, y en base a ello se estimó la mortalidad a 1 año, cuyos resultados se muestran en la **Tabla N° 9**.

³⁸ Rajasingham R, Rolfes MA, Birkenkamp KE, Meya DB, Boulware DR. Cryptococcal meningitis treatment strategies in resource-limited settings: a cost-effectiveness analysis. PLoS Med. 2012;9(9):e1001316.

Tabla N° 9: Resultados clínicos estimados por régimen de tratamiento de inducción para meningitis criptocócica.

Induction Regimen	Duration of Induction	10-wk Mortality Mean	95% CI for 10-wk Mortality	1-y Mortality Mean (95% CI)	References
Fluconazole 800–1,200 mg	14 d	54.9% (73/133)	46.0%–63.5%	60% (54–66%)	[11,12,28,29]
SFC + fluconazole 1,200 mg	14 d	43.5% (20/46)	28.9%–58.9%	50% (39–61%)	[11,30]*
Amphotericin + fluconazole 1,200 mg	5–7 d ^b	26.0% (33/127)	18.6%–34.5%	34% (28–41%)	[9,13,15,31]
Amphotericin	14 d	34.4% (128/372)	29.6%–39.5%	42% (38–51%)	[7,8,20,24,31–33]
Amphotericin + fluconazole 800 mg	14 d	30.0% (61/203)	23.8%–36.9%	38% (32–46%)	[6–8,34]
Amphotericin + SFC	14 d	26.8% (62/231)	21.2%–33.0%	35% (28–41%)	[6,7,34–36]

SFC dosed at 100 mg/kg/d; amphotericin B deoxycholate dosed at 0.7–1.0 mg/kg/d. Figure S2 displays the data.
 *Mayanja-Kizza et al. used fluconazole doses of 200 mg/d and SFC doses of 150 mg/kg/d [30].
^bMuzoora et al. [13] used 5 d of amphotericin and Jackson et al. [15] used 7 d of amphotericin at 1.0 mg/kg/d with fluconazole at 1,200 mg/d, whereas 7 d of amphotericin was used by Bicanic et al. [9] (1.0 mg/kg/d) and Tansuphaswadikul et al. [31] (0.7 mg/kg/d).
 doi:10.1371/journal.pmed.1001316.t002

Si los pacientes con MC son tratados con un curso de 14 días con dosis altas de fluconazol en monoterapia, el costo promedio de atención es de US \$ 154, siendo el fluconazol sólo el 8% del costo. La supervivencia estimada a 1 año es de 40% (IC 95%: 34%-46%). Asumiendo un lapso de 18 años de vida adicional más allá de 1 año entre los sobrevivientes, el paciente promedio gana un estimado de 6.55 AVAC, y la relación costo-efectividad estimada es de US \$ 23.53 por AVAC ganado. En contraste, un curso de 14 días de monoterapia con AmB cuesta US \$ 394. La supervivencia al año es del 58% con 9.52 AVAC ganado. (**Tabla N° 10, Figura N° 3**).

Tabla N° 10: Análisis Costo-efectividad de seis estrategias de tratamiento de inducción para meningitis criptocócica en entornos con recursos limitados

Induction Regimen	Duration of Induction	Total Cost	Incremental Cost	1-y Survival Estimate	QALYs Gained ^a	Incremental Benefit (QALYs)	Cost-Effectiveness Ratio (US Dollars/QALY)	ICER (US Dollars/QALY)
Fluconazole 1,200 mg	14 d	\$154.17	Reference	40.1%	6.55	Reference	\$23.53	Reference
SFC + fluconazole 1,200 mg	14 d	\$242.55	\$88.38	50.2%	8.21	1.66	\$29.55	\$53.35
Amphotericin + fluconazole 1,200 mg	7 d	\$217.58	\$63.41	65.8%	10.75	4.20	\$20.24	\$15.11
Amphotericin	14 d	\$393.84	\$239.67	58.3%	9.52	2.97	\$41.35	\$80.60
Amphotericin + fluconazole 800 mg	14 d	\$402.07	\$247.90	62.2%	10.16	3.61	\$39.58	\$68.73
Amphotericin + SFC	14 d	\$467.48	\$313.31	65.0%	10.62	4.07	\$44.00	\$76.93

^aQALYs based on an estimated 18-y additional life expectancy with ART, after surviving 1 y of ART, based on the weighted average CD4 counts of persons with CM surviving 1 y on ART [25].
 doi:10.1371/journal.pmed.1001316.t003

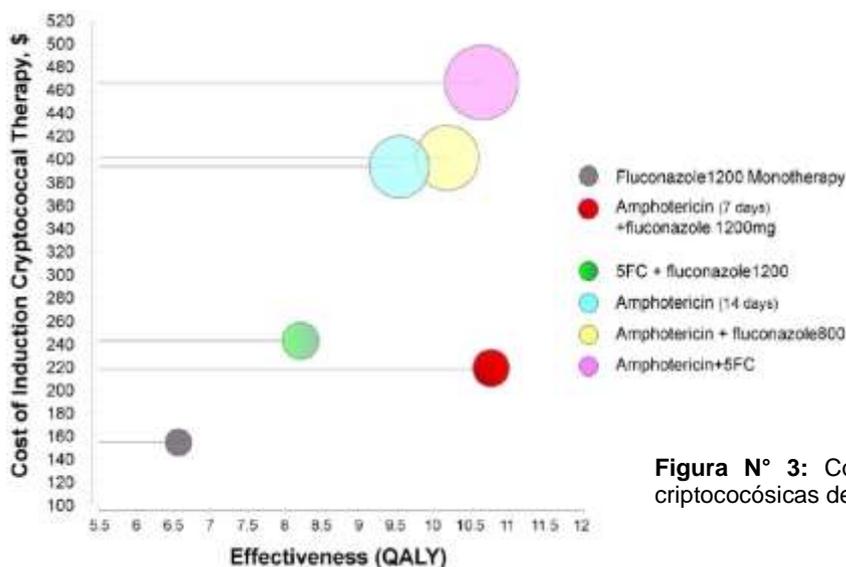


Figura N° 3: Costo-efectividad de las terapias criptocócicas de inducción

Para explicar el rango potencial de mortalidad y esperanza de vida, se realizó un análisis de sensibilidad. Como se muestra en la **Tabla N° 11**, si uno asume el mínimo de supervivencia a 1 año, de 59% para el régimen de AmB de corta duración, la relación coste-eficacia es de US \$ 24.48, que sigue siendo menor que cualquiera de las estrategias de tratamiento.

Tabla N° 11: Mínimo de todos los supuestos de costo-efectividad de las seis estrategias de tratamiento de inducción para meningitis criptocócica en entornos con recursos limitados

Induction Regimen	Duration of Induction	High Cost of Total Care	1-year survival	QALYs gained	CE ratio (\$/QALY)	ICER (\$/increased QALYs)
Fluconazole 1200mg	14 days	\$165.2	34.0%	5.44	\$30.37	Reference
5FC+ fluconazole 1200mg	14 days	\$259.32	39.5%	6.37	\$40.71	\$101.18
AmB + fluconazole 1200mg	7 days	\$230.38	59.5%	9.41	\$24.48	\$16.41
AmB	14 days	\$467.39	49.4%	8.51	\$54.92	\$98.43
AmB + fluconazole 800mg	14 days	\$476.62	53.9%	8.98	\$53.08	\$87.97
AmB + 5FC	14 days	\$542.33	60.2%	9.45	\$57.39	\$94.04

Survival estimates and QALY based on lower 95% confidence interval bound via probabilistic sensitivity analysis. Costs are estimated at the higher 95% confidence interval bound incorporating range of medication and lab costs.
 5FC=Flucytosine; AmB= Amphotericin
 QALY=quality adjusted life years; CE = cost-effectiveness; ICER = incremental cost effectiveness ratio. QALYs based on an estimated 18-year life additional expectancy with ART after surviving one year of ART based on weighted average CD4 of persons with CM surviving one year on ART [25]

Con los resultados obtenidos, el estudio sugiere que el uso de AmB (1mg/kg/d) por 7 días junto a dosis fungicidas de fluconazol (1200mg/d) durante 2 semanas, parece ofrecer un beneficio de supervivencia similar pero sin la toxicidad de AmB por 14 días, en entornos con recursos limitados. Asumiendo que el régimen de corta duración está muy bien determinado, y la supervivencia es un 30% mejor que la monoterapia con fluconazol, el régimen de AmB por 7 días, podría salvar 150000 vidas cada año (IC 95%: 85000 a 225000) en África subsahariana, a un costo de 220 dólares por vida salvada.

Desde el punto de vista de costos, no se puede establecer la conveniencia de uso de la Flucitosina 500mg por vía oral y de la Amfotericina B liposomal, dado que en nuestro país, no se cuenta con registro sanitario activo,³⁹ sin embargo, en vista que ambos medicamentos se comercializa en Estados Unidos, en la **Tabla N° 12**, se realiza un análisis de costos en base a esquemas tratamiento para Criptococosis, empleando para este análisis, los costos vigentes en dólares (USD).

Tabla N° 12: Análisis de costos en base a esquemas tratamiento para Criptococosis

Medicamentos	AmBd; FZL ^a	AmBd + 5-FC; FZL (A-I) ^{b,c} , (SR-HQE) ^d , (Ib) ^e	AmBL + 5-FC; FZL (B-II) ^b , (A-I) ^c , (III) ^e	AmBd (A-II) ^f	AmBL (A-II) ^b , (B-II) ^b	AmBd + FZL; FZL (B-I) ^b , (SR-MQE) ^d
Precio (USD) ^f	AmBd 50 mg: \$45.60 FZL 150 mg: \$13.93	AmBd 50 mg ⁴⁰ : \$45.60 5-FC 500 mg ⁴¹ : \$44.82 FZL 200 mg ⁴² : \$14.33	AmBL (AmBisome) 50 mg ⁴³ : \$197.82 5-FC 500 mg: \$44.82 FZL 200 mg: \$14.33	AmBd 50 mg: \$45.60	AmBL (AmBisome) 50 mg: \$197.82	AmBd 50 mg: \$45.60 FZL 200 mg: \$14.33

³⁹ Registro Sanitario de Productos Farmacéuticos [Internet]. Perú: Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas; c2014 [citado 15 set 2014]. Disponible en: <http://www.digemid.minsa.gob.pe/listado.asp>

⁴⁰ Amphotericin B (Conventional) (Lexi-Drugs) [Internet]. United States: Lexicomp; c2014 [Actualizado 04 oct 2014; citado 05 oct 2014]. Disponible: http://online.lexi.com/lco/action/doc/retrieve/docid/patch_f/6348

⁴¹ Flucytosine (Lexi-Drugs) [Internet]. United States: Lexicomp; c2014 [Actualizado 29 set 2014; citado 02 oct 2014]. Disponible: http://online.lexi.com/lco/action/doc/retrieve/docid/patch_f/6919

⁴² Fluconazole (Lexi-Drugs) [Internet]. United States: Lexicomp; c2014 [Actualizado 02 oct 2014; citado 04 oct 2014]. Disponible: <http://online.lexi.com/lco/action/search?q=fluconazole&t=name>

⁴³ Amphotericin B (Liposomal) (Lexi-Drugs) [Internet]. United States: Lexicomp; c2014 [Actualizado 01 oct 2014; citado 02 oct 2014]. Disponible: http://online.lexi.com/lco/action/doc/retrieve/docid/patch_f/6351



Medicamentos	AmBd; FZL ^a	AmBd + 5-FC; FZL (A-I) ^{b, c} , (SR- HQE) ^d , (Ib) ^e	AmBL + 5-FC; FZL (B-II) ^b , (A-I) ^c , (III) ^e	AmBd (A-II) ^b	AmBL (A-II) ^b , (B-II) ^b	AmBd + FZL; FZL (B-I) ^b , (SR-MQE) ^d
Dosis ⁴⁴	[AmBd] 1 mg/kg/día; ^g [FZL] 450 mg/día;	[AmBd] 1 mg/kg/día; ^g [5-FC] 100 mg/kg/día; [FZL] 400 mg/día	[AmBL] 4 mg/kg/día; ^g [5-FC] 100 mg/kg/día; [FZL] 400 mg/día	[AmBd] 1 mg/kg/día ^g	[AmBL] 4 mg/kg/día ^g	[AmBd] 0.7 mg/kg/día; [FZL] 800 mg/día; [FZL] 800 mg/día;
Duración de tratamiento	[AmBd] 14 días; [FZL] 56 días	[AmBd+5-FC] 14 días; [FZL] 56 días	[AmBL+5-FC] 14 días; [FZL] 56 días	[AmBd] 42 días	[AmBL] 42 días	[AmBd] 14 días; [FZL] 70 días
Dosis/día ^h	[AmBd] 70 mg; [FZL] 450 mg;	[AmBd] 70 mg; [5-FC] 7g; [FZL] 400 mg	[AmBL] 420 mg; [5-FC] 7 g; [FZL] 400 mg	[AmBd] 70 mg	[AmBL] 420 mg	[AmBd] 49 mg; [FZL] 800 mg;
N° unidades/ día	[AmBd] 2 amp; [FZL] 3 cap (150 mg)	[AmBd] 2 amp; [5-FC] 14 tab; [FZL] 2 cap (200 mg)	[AmBL] 9 amp; [5-FC] 14 tab; [FZL] 2 cap (200 mg)	[AmBd] 2 amp	[AmBL] 9 amp	[AmBd] 1 amp; [FZL] 4 cap (200 mg)
Costo tratamiento (USD)	[AmBd]: 1276.8 [FZL]: 2340.2 Total: 3617.0	[AmBd]: 1276.8 [5-FC]: 8784.7 [FZL]: 1605.0 Total: 11666.5	[AmBL]: 74776.0 [5-FC]: 8784.7 [FZL]: 1605.0 Total: 49165.6	[AmBd]: 3830.4 Total: 3830.4	[AmBL]: 74776.0 Total: 74776.0	[AmBd]: 638.4 [FZL]: 55389.6 Total: 56028.0
Costo incremental (USD)		+8049.5	+45548.6	+213.4	+71159	+52411

^a Recomendación de acuerdo a la Norma Técnica en salud de atención integral del adulto/a con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)".

^b Recomendación de acuerdo a la GPC de la *Infectious Diseases Society of America*

^c Recomendación de acuerdo a la GPC de *the Centers for Disease Control and Prevention, the National Institutes of Health, y the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America*

^d Recomendación de acuerdo a la GPC de la *World Health Organization*

^e Recomendación de acuerdo a la GPC de la *British HIV Association and British Infection Association*

^f Precio expresado en dólares estadounidenses (USD), en base al precio actual en ese país (Estados Unidos).

^g Para el cálculo se ha tomado como base la dosis máxima de cada medicamento, AmBd (0.7 – 1 mg/kg/día), y AmBL (3 – 4 mg/kg/día)

^h Dosis calculada, tomando como referencia un peso de 70 kg

VIII. Resumen del estatus regulatorio

Indicación y dosificación aprobada

La flucitosina se encuentra aprobado por la FDA (nov 1971) bajo la presentación flusitosina de 250mg y 500mg, para ser administrada por oral, en el tratamiento de infecciones graves causadas por cepas sensibles de *Candida* (septicemia, endocarditis e infecciones del sistema urinario) y/o *Cryptococcus* (meningitis y las infecciones pulmonares; en septicemias e infecciones del tracto urinario, se ha reportado buena respuesta, pero su uso es limitado); además se sugiere emplearlo en combinación con AmB en el tratamiento de la candidiasis sistémica y criptococosis debido a la aparición de resistencia a la flucitosina.⁴⁵ En la MHRA, de Reino Unido, no se encuentra aprobado la flucitosina en formas farmacéuticas orales, la única presentación aprobada es en solución para infusión (Flucytosine Ph Eur 2.5g in 250mL), indicada en el tratamiento de infecciones sistémicas por levaduras y hongos debido a organismos sensibles: incluyendo criptococosis, candidiasis, cromomicosis, e infecciones por *Torulopsis glabrata* y *Hansenula*. En el caso particular de meningitis criptocócica, debido a la toxicidad de la AmB, se sugiere la combinación de flucitosina con fluconazol.⁴⁶ Por otro lado, en la base de medicamentos de la EMA,⁴⁷ *Health Canada*,⁴⁸ *AEMPS*,⁴⁹ la flucitosina no se encuentra registrada bajo ninguna forma farmacéutica.

⁴⁴ Perfect JR, Dismukes WE, Dromer F, Goldman DL, Graybill JR, Hamill RJ, et al. Clinical practice guidelines for the management of cryptococcal disease: 2010 update by the infectious diseases society of america. *Clin Infect Dis*. 2010;50(3):291-322.

⁴⁵ U.S. Food and Drug Administration. Drugs@FDA [Internet]. United States: U.S. Food and Drug Administration; c2014 [citado 18 set 2014]. Disponible: <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search.DrugDetails>

⁴⁶ Flucytosine Ph Eur 2.5g in 250 mL [Internet]. UK: Medicine and Healthcare Products Regulatory Agency; c2009 [Actualizado 21 ene 2014; citado 18 set 2014]. Disponible: <http://www.mhra.gov.uk/home/groups/spcpil/documents/spcpil/con140505777438.pdf>

⁴⁷ Human medicine: Find medicine [Internet]. European Union: European Medicines Agency; c2014 [citado 18 set 2014]. Disponible: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/includes/medicines/medicines_landing_page.jsp&mid=



Cabe señalar, que la flucitosina 250mg en cápsulas y 2.5g/250mL en solución para infusión, se encuentra incluida en la Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la OMS tanto para adultos como para niños^{50,51}. En el país, actualmente la Flucitosina no tiene registros sanitario;⁵² sin embargo, en la base de datos del Sistema Integrado de DIGEMID (SI-DIGEMID), la Flucitosina estuvo autorizada desde febrero de 1982 hasta febrero de 1985, bajo el nombre comercial de Ancotil® 500mg.⁵³

No obstante, la Flucitosina ha sido y se viene comercializado en otros países del mundo (ver **Tabla N° 13**).⁵⁴

Tabla N° 13: Presentaciones comerciales de flucitosina en el mundo

Nombre	Fabricante	País
Alcobon [Comercializado anteriormente]	ICN, NZ	
Alcobon [Comercializado anteriormente]	Roche, Irl. Roche Pharmaceuticals (Ireland) Ltd	Ireland
Alcobon [Comercializado anteriormente]	Roche, S.Afr. Roche Products (Pty) Ltd	South Africa
Ancobon	ICN, USA	
Ancobon	Invida, Hong Kong Invida (Hong Kong) Ltd	Hong Kong
Ancotil [Comercializado anteriormente]	ICN, Malaysia	
Ancotil [Comercializado anteriormente]	ICN, NZ	
Ancotil [Comercializado anteriormente]	Inovail, Hong Kong	
Ancotil [Comercializado anteriormente]	Medilink, Norw.	
Ancotil [Comercializado anteriormente]	Roche, Braz. Produtos Roche Quimicos e Farmaceuticos S.A.	Brazil
Ancotil [Comercializado anteriormente]	Roche, Canada. Hoffmann-La Roche Ltd	Canada
Ancotil [Comercializado anteriormente]	Valeant, Arg. Valeant Argentina SA	Argentina
Ancotil [Comercializado anteriormente]	Valeant, Singapore	
Ancotil	ICN, Pol. ICN Polfa Rzeszow SA, Biuro Marketingui Sprzedazy	Poland
Ancotil	ICN, UK	
Ancotil	IFET (IFET), Gr.	
Ancotil	Meda, Austria Meda Pharma GmbH	Austria
Ancotil	Meda, Denm. Meda AS	Denmark
Ancotil	Meda, Fr. Meda Pharma	France
Ancotil	Meda, Ger. Meda Pharma GmbH & Co. KG	Germany
Ancotil	Meda, Irl. Meda Health Sales Ireland Ltd	Ireland
Ancotil	Meda, Neth.	
Ancotil	Meda, Swed. Meda AB	Sweden
Ancotil	Meda, Switz. Meda Pharma GmbH	Switzerland
Ancotil	Valeant, Austral. Valeant Pharmaceuticals Australasia Pty Ltd	Australia
Ancotil	Valeant, Ital. Valeant Pharmaceuticals S.R.L	Italy
Ancotyl	ICN, Rus.	

⁴⁸ Drug Product Database Online Query [Internet]. Canada: Health Canada; c2014 [citado 18 set 2014]. Disponible: <http://webprod5.hc-sc.gc.ca/dpd-bdpp/info.do?code=88833&lang=eng>

⁴⁹ Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [Internet]. Versión 0.4. España: Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad; c2014 [citado 18 set 2014]. Disponible: <http://aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm>

⁵⁰ WHO Model Lists of Essential Medicines [Internet]. 18 Ed. Geneva: WHO; 2013 [Actualizado Oct 2013; citado 18 set 2014]. Disponible: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/93142/1/EML_18_eng.pdf?ua=1

⁵¹ WHO Model Lists of Essential Medicines for Children [Internet]. 4 Ed. Geneva: WHO; 2013 [Actualizado Oct 2013; citado 9 set 2014]. Disponible: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/93143/1/EMLc_4_eng.pdf?ua=1

⁵² Registro Sanitario de Productos Farmacéuticos [Internet]. Perú: Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas; c2014 [citado 18 set 2014]. Disponible en: <http://www.digemid.minsa.gob.pe/listado.asp>

⁵³ Sistema integrado de Medicamentos. SI-DIGEMID. Flucitosina (Accesado: 18 Set 2014)

⁵⁴ Tox & Drug Product Results. Flucytosine. Micromedex® (version 2,0). [Internet]. [Fecha de consulta: 18 set 2014]. URL disponible en: http://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/ND_T/evidencexpert/



IX. Conclusiones

Basado en la revisión y análisis de la evidencia científica del medicamento Flucitosina 500mg tableta, el Equipo Técnico acuerda incluirlo en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME), debido a la eficacia y seguridad demostrada en los estudios para el tratamiento de la meningitis criptocócica.