



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: | Voriconazol 200mg inyectable Voriconazol 200mg tableta |
| Indicación específica: | Tratamiento de aspergilosis invasiva Tratamiento de infecciones graves por candida resistente a fluconazol Tratamiento de infecciones progresivas que impliquen una posible amenaza de vida |
| Institución que lo solicita: | Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN) ESSALUD |
| Número de casos anuales: | INEN: 50 casos (tableta); 50 casos (inyectable) |

II. Datos del medicamento

| | |
|--|---|
| Denominación Común Internacional: | Voriconazol |
| Formulación propuesta para inclusión | Voriconazol 200mg inyectable Voriconazol 200mg tableta |
| Verificación de Registro Sanitario¹: | Voriconazol 200mg inyectable (01 Registro Sanitario en proceso de reinscripción) Voriconazol 200mg tableta (04 Registros Sanitarios en proceso de reinscripción) |
| Alternativas en el PNUME²: | Amfotericina B (como deoxicolato) 50mg inyectable Fluconazol 2mg/mL x 50mL inyectable |

III. Información que soporta la relevancia para la salud pública

Aspergilosis

La Aspergilosis se refiere a la enfermedad causada por una especie de hongo *Aspergillus*. Aunque las especies de *Aspergillus* son ubicuas en la naturaleza, la infección es infrecuente, excepto en inmunocomprometidos o inmunodeprimidos (enfermedades hematológicas, VIH, trasplante de células hematopoyéticas o trasplante de órganos sólidos)³.

La invasión de las vías respiratorias o pulmonares, infección cutánea o la difusión extrapulmonar es causada por especies de *Aspergillus*, comúnmente *a. fumigatus*, *a. flavus* o *a. terreus*.

Los factores de riesgo clásicos incluyen:

- La neutropenia grave y prolongada

¹ SIDIGEMID. Sistema Integrado de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Fecha de acceso setiembre 2014.

² Resolución Ministerial N° 599-2012-MINSA. Documento Técnico "Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales para el Sector Salud" Perú 2012. Fecha de acceso agosto 2014.

³ UpToDate. Aspergilosis Invasiva. Fecha de acceso setiembre 2014



- Recepción de altas dosis de glucocorticoides
- Otros medicamentos o condiciones que conducen a la respuesta inmune celular, deteriorados crónicos, (por ejemplo, los regímenes inmunosupresores administrados para tratar enfermedades autoinmunes y prevenir el rechazo de órganos, SIDA).
- En los receptores de trasplante de células hematopoyéticas (HCT), neutropenia persistente, enfermedad severa del injerto contra el huésped (y terapias complementarias), y la infección por citomegalovirus (CMV) son los factores de riesgo⁴.

La aspergilosis constituye la infección micótica oportunista más frecuente del pulmón, es la segunda causa más frecuente de enfermedad micótica sistémica, solamente superada por la candidiasis. En el inmunocomprometido neutropénicos la enfermedad suele ser invasiva, diseminada, grave y muchas veces fatal⁵.

Candidiasis Invasiva

La candidiasis invasiva es una enfermedad nosocomial, siendo *C. albicans* la causa más común de candidemia, pero ha habido un creciente aislamiento de las especies de *Candida* no-*albicans* en los últimos años. Más destacados han sido *C. glabrata* y *C. parapsilosis*, seguida por *C. tropicalis* y *C. krusei*. Esto es importante porque algunos aislamientos de *C. glabrata* son resistentes a fluconazol y todos los aislamientos de *C. krusei* son resistentes a fluconazol. Además, las concentraciones inhibitorias mínimas para *C. parapsilosis* con todos las equinocandinas son mayores que para otras especies de *Cándida*. Factores de riesgo para la infección con las especies de *Cándida* resistentes a Fluconazol incluyen neutropenia, uso reciente de azoles y otros⁶.

Azoles —. Los azoles trabajan principalmente mediante la inhibición del citocromo P450-dependiente de la enzima lanosterol 14-alfa-demetilasa. Esta enzima es necesaria para la conversión de lanosterol a ergosterol, un componente vital de la membrana celular de los hongos. (Fluconazol, Voriconazol contra algunas especies de *Candida* es superior al fluconazol, Sin embargo, la resistencia cruzada entre fluconazol y voriconazol se observa con frecuencia, especialmente con *C. glabrata*. Voriconazol tiene significativamente mayor actividad in vitro contra cepas de *C. krusei* comparado con fluconazol debido a enlace más eficaz de su isoenzima de P450 citocromo)⁷.

Equinocandinas — incluyen las equinocandinas caspofungina, micafungina y anidulafungina. Las equinocandinas son inhibidores no competitivos de la síntesis de 1, 3-beta-D-glucano, que es un componente integral de la pared celular fúngica. Tiene excelente actividad contra la mayoría de especies de *Candida*, tienen perfiles de toxicidad favorable y están aprobados para el tratamiento de la candidemia y otras formas de candidiasis invasiva. Las equinocandinas son preferibles a los azoles para el tratamiento inicial de candidemia si *C. glabrata* o *C. krusei* es identificado o se sospecha. Debido a su amplio espectro de actividad contra especies de *Candida*, las equinocandinas se utilizan extensivamente para candidemia y candidiasis invasora⁸.

Las infecciones micóticas graves

Las infecciones fúngicas invasoras están experimentando un aumento de prevalencia, producidas frecuentemente por candidas spp o aspergillus spp, sin embargo están siendo identificados cada vez con más frecuencia otros hongos como: *Fusarium* spp y *Scedosporium* spp, principalmente en el grupo de pacientes inmunodeficientes (VIH, trasplante de órganos sólidos y pacientes con cáncer o sometidos a trasplantes, tales como

⁴ UpToDate. Aspergilosis Invasiva. Fecha de acceso setiembre 2014

⁵ UpToDate. Aspergilosis Invasiva. Fecha de acceso setiembre 2014

⁶ UpToDate. Candida Invasiva. Fecha de acceso setiembre 2014

⁷ UpToDate. Candida Invasiva. Fecha de acceso setiembre 2014

⁸ UpToDate. Candida Invasiva. Fecha de acceso setiembre 2014



los pacientes con leucemia aguda recibiendo quimioterapia de inducción) y causan considerable morbilidad y mortalidad. El riesgo para las infecciones micóticas invasivas aumenta con la duración y la severidad de la neutropenia, el uso prolongado de antibióticos y número de ciclos de quimioterapia⁹.

Los hongos hialinos como *Fusarium* spp y *Scedosporium* spp, pueden producir fungemias; *Fusarium* spp, produce infecciones diseminadas con participación cutánea en forma de lesiones nodulares tipo estigma gangrenoso; como *aspergillus* es altamente angioinvasivo, pero se diferencia en que es relativamente fácil de identificar en sangre, es altamente resistente a amfotericina B y por ello actualmente se recomienda el uso de nuevos antifúngicos. *Scedosporium* spp, ha provocado infecciones letales en pacientes hematológicos y sometidos a trasplante de progenitores hemopoyéticos, como en la aspergilosis es característica su presentación neumónica y desarrollar infecciones del sistema nervioso central en pacientes con neoplasias linfoides y/o tratados con esteroides y como *Fusarium* es de fácil diferenciación en sangre y con igual tratamiento¹⁰.

IV. Tratamiento:

La Agencia Europea del Medicamento (EMA)¹¹ considera las siguientes dosificaciones para el voriconazol:

Dosificación:

Adultos y mayores de 12 años: El tratamiento debe iniciarse con la dosis de carga especificada intravenosa u oral, para alcanzar concentraciones plasmáticas el primer día cercanas al equilibrio estacionario. Dada su alta biodisponibilidad oral (96%), cuando clínicamente esté indicado, es adecuado el cambio entre la administración intravenosa y la oral.

Vía intravenosa: Dosis de carga (primeras 24 horas): 6mg/kg cada 12 horas (durante las primeras 24 horas). Dosis de mantenimiento (tras las primeras 24 horas): 4mg/kg dos veces al día.

Precisa ser reconstituido y diluido antes de la administración en perfusión intravenosa. No se debe administrar en forma de bolus.

Se recomienda administrar a una velocidad de perfusión máxima de 3mg/kg/hora durante 1 a 2 horas.

No debe perfundirse por la misma vía o cánula simultáneamente con otros fármacos intravenosos ni administrarse simultáneamente con ningún producto hematológico ni con perfusión de soluciones concentradas de electrolitos, incluso aunque las dos perfusiones vayan en vías/cánulas separadas. La Nutrición Parenteral Total (NPT) no debe discontinuarse con voriconazol, pero debe perfundirse en una vía o cánula separada.

Vía oral: Dosis de carga (primeras 24 horas): Con peso > 40kg: 400mg cada 12 horas (durante las primeras 24 horas), mantenimiento, 200mg dos veces al día. Pacientes con peso < 40kg: Dosis de carga (primeras 24 horas): 200mg cada 12 horas (durante las primeras 24 horas), mantenimiento (tras las primeras 24h): 100mg dos veces al día.

Si la respuesta del paciente es insuficiente, la dosis de mantenimiento puede aumentarse a 300mg dos veces al día por vía oral. En los pacientes con un peso inferior a 40kg, la dosis oral puede aumentarse a 150mg dos veces al día.

Debe administrarse una hora antes o una hora después de las comidas.

Si los pacientes no pueden tolerar el tratamiento con estas dosis más altas, se reducirá la dosis oral a razón de 50mg hasta la dosis de 200mg dos veces al día (100mg dos veces al día en pacientes con un peso inferior a 40kg) como dosis de mantenimiento.

⁹ UpToDate. Aspergillosis Invasiva. Fecha de acceso setiembre 2014

¹⁰ UpToDate. Aspergillosis Invasiva. Fecha de acceso setiembre 2014

¹¹ Ficha técnica Vfend@: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/vfend/emea-combined-h387es.pdf>



Mecanismo de Acción¹²

Voriconazol es un antifúngico cuyo mecanismo de acción consiste en la inhibición de la 14- α -esterol desmetilación dependiente del citocromo P450, una etapa esencial en la biosíntesis fúngica del ergosterol. Muestra un amplio espectro de actividad *in vitro*, con actividad anti fúngica frente a especies de *Cándida* (incluyendo *C. krusei* resistente a fluconazol y cepas resistentes de *C. glabrata* y *C. albicans*) y una actividad fungicida frente a todas las especies de *Aspergillus* estudiadas. Además, voriconazol muestra actividad fungicida *in vitro* frente a patógenos fúngicos emergentes, incluyendo *Scedosporium* o *Fusarium*, de sensibilidad limitada a los fármacos antifúngicos existentes.

Farmacocinética¹³

Absorción: Tras su administración por vía oral se absorbe rápidamente en ayunas, llegando a la concentración máxima (C_{max}) en 2 horas. La biodisponibilidad oral es del 96%. Las comidas ricas en grasas interfieren en la absorción del voriconazol disminuyendo la C_{max} y el área bajo la curva (34% y 24% respectivamente).

Distribución: El volumen de distribución es de 4.6L/Kg distribuyéndose de forma importante a los líquidos corporales (también en líquido cefalorraquídeo) y a los tejidos. Su unión a proteínas plasmáticas es de aproximadamente el 58%.

Metabolismo: Se metaboliza en el hígado, a través del sistema del citocromo P-450, por lo que deben considerarse algunas interacciones potenciales con otros fármacos que comparten su misma vía metabólica.

Eliminación: Se elimina por metabolismo hepático y menos de un 2% de la dosis excretada por orina corresponde al fármaco inalterado. La mayor parte del fármaco (>94%) se excreta durante las primeras 96h tras administración oral e intravenosa. El t_{1/2} de eliminación es de 6 horas y es dosis-dependiente.

Referencia en Guías de Práctica Clínica

Se ha realizado la búsqueda en las guías basada en evidencia, encontrándose la siguiente información:

La Infectious Diseases Society of America (IDSA) en la Guidelines for Aspergillosis¹⁴ recomienda el voriconazol para el tratamiento primario de la aspergilosis invasiva en la mayoría de los pacientes (A-I). Si bien la mayor parte de los casos tratados con voriconazol corresponden a la aspergilosis pulmonar invasiva, este fármaco se ha utilizado en suficientes casos de infecciones extrapulmonares y diseminadas como para que esto permita inferir que el voriconazol es eficaz en estos casos.

En el tratamiento de la candidemia en pacientes no neutropénicos, el voriconazol, aunque es eficaz, ofrece pocas ventajas respecto a fluconazol y se recomienda a modo de terapia oral en descenso en casos selectos de candidiasis provocada por *C. Krusei* o *C. Glabrata* susceptible a voriconazol.

Para la terapia de rescate, incluyen formulaciones lipídicas de amfotericina B (LFAB; A-II), posaconazol (B-II), itraconazol (B-II), caspofungina (B-II) o micafungina (B-II).

En pacientes con aspergilosis resistente al voriconazol, existe una escasez de datos para guiar el tratamiento.

Las opciones terapéuticas incluyen un cambio de clase utilizando una formulación de amfotericina B (AMB) o una equinocandina, como caspofungina (B-II); se debe tener algunos factores, la mayor utilización de azoles y consideraciones farmacocinéticas.

¹² Ficha técnica Vfend®: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/vfend/emea-combined-h387es.pdf>

¹³ Ficha técnica Vfend®: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/vfend/emea-combined-h387es.pdf>

¹⁴ Thomas J. Walsh, 1,a Elias J. Anaissie, Infectious Diseases Society of America: IDSA. Guidelines for Aspergillosis CID 2008:46 (1 February)



IDSA recomendaciones en el tratamiento de Aspergilosis

| Condition | Therapy ^a | | Comments |
|----------------------------------|--|--|--|
| | Primary | Alternative ^b | |
| Invasive pulmonary aspergillosis | Voriconazole (6 mg/kg IV every 12 h for 1 day, followed by 4 mg/kg IV every 12 h; oral dosage is 200 mg every 12 h) | L-AMB (3–5 mg/kg/day IV), ABLC (5 mg/kg/day IV), caspofungin (70 mg day 1 IV and 50 mg/day IV thereafter), micafungin (IV 100–150 mg/day; dose not established ^c), posaconazole (200 mg QID initially, then 400 mg BID PO after stabilization of disease ^d), itraconazole (dosage depends upon formulation) ^e | Primary combination therapy is not routinely recommended based on lack of clinical data; addition of another agent or switch to another drug class for salvage therapy may be considered in individual patients; dosage in pediatric patients for voriconazole is 5–7 mg/kg IV every 12 h and for caspofungin is 50 mg/m ² /day; limited clinical experience is reported with anidulafungin; dosage of posaconazole in pediatric patients has not been defined; indications for surgical intervention are outlined in table 3 |

Guidelines for the Management of Invasive Fungal Infections in Adult Haematology and Oncology Patients (NHS)¹⁵ recomienda:

Aspergilosis Invasiva:

Tratamiento de primera línea

Voriconazol intravenoso, 6mg/kg dos veces al día durante dos dosis, a continuación, 4mg/kg dos veces al día.

Considere cambiar a la terapia oral a 200mg dos veces al día después de 48 horas si hay respuesta del paciente y tolera la medicación oral (100mg dos veces al día para los pacientes de menos de 40kg). Las dosis orales pueden aumentar si la respuesta es inadecuada.

Los tratamientos de segunda línea

Anfotericina liposomal, 3mg/kg por vía intravenosa durante 30 a 60 minutos. Una dosis inicial de prueba de 1mg durante 10 minutos se debe dar 30 minutos antes de la primera dosis completa. El paciente debe ser observado de cerca para reacciones anafilácticas/alérgicas. Pacientes con insuficiencia renal y hepática debe ser revisado.

Nota: La cirugía debe considerarse para eliminar grandes áreas de aspergiloma pulmonar si es probable que mejore el resultado global de la malignidad.

Candidiasis Invasiva:

En la Cándida presente en los cultivos de sangre recomiendan el retiro de los dispositivos de acceso venoso central.

Tratamiento de primera línea

Caspofungina IV diaria de 70mg en el primer día y 50mg desde el día dos en adelante (70mg una vez al día si el peso corporal más de 80kg) administrada durante 60 minutos.

Consulte la dosificación en la insuficiencia hepática y la duración recomendada del tratamiento.

Para candidiasis invasiva se requiere un mínimo de 14 días de tratamiento. Al final de 14 días, los hemocultivos deben ser negativos antes de interrumpir el tratamiento.

¹⁵ National Health Service (NHS). Guidelines for the Management of Invasive Fungal Infections in Adult Haematology and Oncology Patients (2010). England.



La candidiasis diseminada requeriría un tratamiento más prolongado.

Los tratamientos de segunda línea

Amfotericina B liposomal 3mg/kg por vía intravenosa una vez al día durante 30 a 60 minutos. Esta dosis puede ser aumentada hasta 5mg/kg si la respuesta clínica es pobre. Una dosis inicial de prueba de 1mg más de 10 minutos se debe dar 30 minutos antes de la primera dosis completa.

Para la dosificación en insuficiencia renal y hepática. La consideración se debe hacer siempre para redondear la dosis de 50mg.

Para la candidiasis invasiva se requiere un mínimo de 14 días de tratamiento. Al final de 14 días, los cultivos de sangre debe ser negativo antes de interrumpir el tratamiento. La Candidiasis diseminada requeriría mayor duración del tratamiento.

Nota: Si se aísla candida albicans (u otra levadura susceptibles a fluconazol), la terapia se debe cambiar a fluconazol IV 400mg-800mg. una vez al día (por consejo de microbiología). La terapia oral debe considerarse después de 48-96 horas si el paciente está respondiendo y es capaz de tolerar la medicación oral. Un mínimo de 14 días de terapia es apropiado cuando no persiste complicación profunda.

La Infectious Diseases Society of America (IDSA) en la Guía de Práctica Clínica para el manejo de la infección de candidiasis¹⁶ presenta la susceptibilidad de *Candida* a los agentes antifúngicos actualmente disponibles, en la cual se muestra que las cepas aisladas individuales no necesariamente siguen este patrón general. Por este motivo, cada vez se está usando más la prueba de susceptibilidad para guiar el manejo de la candidiasis, especialmente, en situaciones en las que falla la respuesta a la terapia antifúngica inicial. La opinión de los expertos sugiere que los laboratorios realicen pruebas de susceptibilidad antifúngica de rutina contra el fluconazol en cepas aisladas de *C. glabrata* a partir de sangre y para otras especies de *Candida* que no hayan respondido a la terapia antifúngica o donde existan sospechas firmes de resistencia a los azoles.

IDSA Patrones generales de susceptibilidad de las especies de candida

| Especie | Fluconazol | Itraconazol | Voriconazol | Posaconazol | Flucitosina | Anfotericina B | Candinas |
|-----------------------------|------------|-------------|-------------|-------------|-------------|----------------|--------------------|
| <i>Candida albicans</i> | S | S | S | S | S | S | S |
| <i>Candida tropicalis</i> | S | S | S | S | S | S | S |
| <i>Candida parapsilosis</i> | S | S | S | S | S | S | S a R ^a |
| <i>Candida glabrata</i> | S-DD a R | S-DD a R | S-DD a R | S-DD a R | S | S a I | S |
| <i>Candida krusei</i> | R | S-DD a R | S | S | I a R | S a I | S |
| <i>Candida lusitanae</i> | S | S | S | S | S | S a R | S |

NOTA. I, intermedicamente susceptible; R, resistente; S, susceptible; S-DD: susceptible dependiente de la dosis.

^a La resistencia a las equinocandinas en las cepas aisladas de *C. parapsilosis* es poco frecuente.

Terapia empírica para candidiasis invasiva sospechada en pacientes no neutropénicos: es similar a la de candidiasis comprobada.

Recomienda el fluconazol (dosis de carga de 800mg [12mg/kg], y luego 400mg [6mg/kg] diarios), caspofungina (dosis de carga de 70mg, y luego 50mg diarios), anidulafungina (dosis de carga de 200mg, y luego 100mg diarios) o micafungina (100mg diarios) como terapia inicial (B-III).

En el caso de pacientes que hayan estado recientemente expuestos a un azol, cuya enfermedad sea moderadamente grave o grave o que corran alto riesgo de infección a causa de *C. glabrata* o *C. krusei* (B-III) se prefiere una equinocandina.

¹⁶ Thomas J. Walsh, 1,a Elias J. Anaissie, IDSA Guidelines for Candidiasis CID 2008:46 (1 February)



En el caso de intolerancia a otros antifúngicos o disponibilidad limitada de otros antifúngicos (B-III). La alternativa es AmB-d (0.5 a 1.0mg/kg diarios) o LFAmB (3 a 5mg/kg diarios).

El voriconazol administrado a una dosis de 400mg (6mg/kg), dos veces por día, para 2 dosis, y luego 200mg (3mg/kg) dos veces por día de allí en adelante, es eficaz en el tratamiento de la candidemia (A-I), pero ofrece pocas ventajas respecto al fluconazol y se recomienda a modo de terapia oral en descenso en casos específicos de candidiasis provocada por *Candida krusei* o *C. glabrata* susceptible al voriconazol (B-III).

Terapia empírica para candidiasis invasiva sospechada en pacientes neutropénicos

Se recomiendan LFAmB (3 a 5mg/kg diarios), caspofungina (dosis de carga de 70mg, y luego 50mg diarios) (A-I), o voriconazol (6mg/kg administrados por vía intravenosa, dos veces al día, para 2 dosis, y luego 3mg/kg dos veces al día) (B-I).

El fluconazol (dosis de carga de 800mg [12mg/kg], y luego 400mg [6mg/kg] diarios) e itraconazol (200mg [3mg/kg] dos veces por día) son agentes alternativos (B-I).

La AmB-d es una alternativa efectiva, pero hay un riesgo mayor de toxicidad con esta formulación que con la LFAmB (A-I).

Los azoles no deben usarse para terapia empírica en pacientes que hayan recibido un azol para profilaxis (B-II).

IDSA recomendaciones en el tratamiento de Candidiasis

| Condición o grupo de tratamiento | Terapia | | |
|--|---|--|--|
| | Primaria | Alternativa | Comentarios |
| Candidemia en adultos no neutropénicos | Fluconazol, dosis de carga de 800 mg (12 mg/kg) y luego 400 mg (6 mg/kg) diarios o una equinocandina ^a (A-I). Para recomendaciones específicas según la especie, véase el texto. | LFAmB 3 a 5 mg/kg diarios, o AmB-d 0,5 a 1 mg/kg diarios, o voriconazol 400 mg (6 mg/kg) bid por 2 dosis y luego 200 mg (3 mg/kg) bid (A-I) | Elija una equinocandina para enfermedad moderadamente grave a grave y para pacientes con exposición reciente a azoles. La transición al fluconazol luego de una equinocandina inicial es adecuada en muchos casos. Retire todos los catéteres intravasculares, si fuera posible. Trate durante 14 días luego del primer resultado negativo del cultivo en sangre y de la resolución de signos y síntomas asociados con candidemia. Se recomienda un examen oftalmológico para todos los pacientes. |
| Pacientes neutropénicos | Una equinocandina ^a o LFAmB, 3 a 5 mg/kg diarios (A-II). Para recomendaciones específicas según la especie, véase el texto. | Fluconazol, dosis de carga de 800 mg (12 mg/kg) y luego 400 mg (6 mg/kg) diarios, o voriconazol, 400 mg (6 mg/kg) bid por 2 dosis y luego 200 mg (3 mg/kg) bid (B-III) | Una equinocandina o LFAmB es lo preferible para la mayoría de los pacientes. Se recomienda el fluconazol para pacientes sin exposición reciente a azoles y que no sean enfermos críticos. El voriconazol se recomienda cuando se desea cobertura adicional contra hongos filamentosos. Si bien es motivo de controversia, se aconseja la remoción del catéter intravascular. |

El voriconazol es eficaz tanto para la candidiasis de mucosas como para la invasiva. Su uso clínico ha sido, principalmente, en terapias orales en descenso para pacientes con infección por *C. krusei* y *C. glabrata* resistente al fluconazol y susceptible al voriconazol.

La penetración en el líquido cefalorraquídeo y el cuerpo vítreo es excelente. El voriconazol está disponible tanto en preparación oral como parenteral. La biodisponibilidad oral del voriconazol es superior al 90% y no se ve afectada por el pH gástrico, pero disminuye cuando el fármaco se administra con alimentos.

En adultos, el régimen de dosificación oral recomendado incluye una dosis de carga de 400mg dos veces por día, seguido de 200mg dos veces por día. El voriconazol intravenoso se vuelve más complejo, formando una molécula de ciclodextrina; luego de 2 dosis de



carga de 6mg/kg cada 12 h, se recomienda una dosis de mantenimiento de 3 a 4mg/kg cada 12 h. Debido al potencial de acumulación que tiene la ciclodextrina entre pacientes con disfunción renal importante, no se recomienda el voriconazol intravenoso para pacientes con una eliminación de creatinina de menos de 50ml/min.

El voriconazol oral no requiere ajuste de dosis en casos de insuficiencia renal, pero es el único triazol que requiere una reducción de dosis en pacientes con disfunción hepática leve a moderada. Las interacciones entre drogas son comunes con voriconazol, y deben tenerse en cuenta al iniciar y suspender el tratamiento con este compuesto.

La Asociación Británica de Infectología en la Guía para el tratamiento de infecciones oportunistas en individuos VIH-seropositivos 2011¹⁷, refiere que sobre la base de ensayos con individuos en gran medida VIH seronegativos, el tratamiento primario de la aspergilosis pulmonar invasivas es con voriconazol.

Voriconazol se administrará hasta 6mg/kg, como dosis de carga de 24 horas, y luego 4mg/kg durante al menos 7 días, seguido de 200mg vía oral para completar 12 semanas de terapia.

Este régimen es superior a la anfotericina B deoxicolato en el tratamiento de IA, como se evidencia por la mejora de las tasas de respuesta y la disminución de los efectos secundarios, aunque esta observación se basa en un estudio que no se puede comparar directamente el voriconazol con anfotericina B liposomal y la estadística de valoración principal fue una prueba de no inferioridad.

Una alternativa para pacientes con enfermedad renal o hepática es una dosis de carga de 70mg de caspofungina y después 50mg de caspofungina.

La Sociedad Española de Enfermedades Infecciones y Microbiología Clínica (SEIMC)¹⁸ señala que el tratamiento antifúngico empírico no debe ser un tratamiento de rutina sino que se debe reservar para pacientes de alto riesgo, considerando que para el tratamiento profiláctico se considera como indicación el uso de una formulación lipídica de AmB (AI), voriconazol (A-II) y caspofungina (A-I).

Tratamiento de primera línea en aspergilosis invasiva en pacientes oncohematológicos

| 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 si itraconazol, cabría emplear este agente (CIII).

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

¹⁷ British HIV Association and British Infection Association Guidelines for the Treatment of Opportunistic Infection in HIV-seropositive Individuals 2011

¹⁸ J. Fortum et al. Recomendaciones sobre el tratamiento de la enfermedad fúngica invasiva por *Aspergillus* spp. y otros hongos filamentosos de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciones y Microbiología Clínica (SEIMC). Actualización



La Sociedad Española de Enfermedades Infecciones y Microbiología Clínica (SEIMC)¹⁹ señala que para el tratamiento de la candidiasis invasiva y otras infecciones por levaduras en pacientes neutropénicos hemodinámicamente inestables o con antecedentes de administración previa de azoles como profilaxis, en los que existe posibilidad de presentar una candidiasis resistente a fluconazol, ante el hallazgo de una levadura en sangre debe iniciarse tratamiento empírico con: caspofungina, micafungina o anidulafungina, asimismo señala como alternativa a la anfotericina B liposomal.

Recomendaciones para el tratamiento de la candidiasis invasiva en el paciente oncohematológico

| Forma | Elección | Alternativa | Comentarios ^a |
|---------------------------------------|---|---|--|
| Candidemia en neutropénicos | - CAS (70 mg de carga y 50 mg/d) (A-II) o - MIC (100 mg/d) (A-II) o - AND (200 mg de carga y después 100 mg/d) (A-II), o - Amb-L (3 mg/kg/d) (A-II) | - FLU (A-II) (800 mg y pasar a 400 mg/d - VOR (A-II) (6 mg/kg/12 h durante un día y pasar a 3 mg/kg/12 h) ^b | -Candina si azoles previos o enfermedad severa -Fluconazol si no se ha utilizado un azol previamente - Retirada CVC controvertida - Pasar de candina a fluconazol si es posible - Tratar 14 días después cultivo negativo y resolución síntomas - Realizar fondo de ojo |
| Tratamiento empírico en neutropénicos | - Amb-L (3 mg/kg/d) (A-I) - CAS (70 mg y después 50 mg) (A-I) - VOR (6 mg/kg/12 h durante un día y pasar a 3 mg/kg/12 h) (B-I) | - FLU (800 mg y pasar a 400 mg/d) (B-I) - ITRA 200 mg (3 mg/kg) (B-I) ^b - MIC (100 mg/d) (B-I) | - Si azoles previos o pacientes inestables mejor candina - Duración no determinada |
| Candidiasis crónica diseminada | - FLU 400 mg/den pacientes estables (A-III) - Amb-L (3 mg/kg/d) (A-III) o - Amb 0.5-0.7 mg/kg/d si inestable y pasar después a FLU (A-III) | - Candina y pasar después a FLU (B-III) | - Paso a tratamiento oral tras 1-2 semanas de endovenoso - Duración del tratamiento no resuelta, mantenerlo si quimioterapia o TPH |

Amb: anfotericina B desoxicolato; Amb-L: anfotericina B liposomal; AND: anidulafungina; CAS: caspofungina; CVC: catéter venoso central; FLU: fluconazol; ITR: itraconazol; MIC: micafungina; TPH: trasplante de progenitores hematopoyéticos; VOR: voriconazol.

^a Una vez identificada la especie de *Candida*, en infecciones producidas por *C. glabrata* se prefiere una candina (BIII) o Amb-L (3 mg/kg) (B-III). Si se aisla una *C. parapsilosis*, FLU es el tratamiento de elección (BIII) o Amb-L como alternativa (BIII). Para infecciones producidas por *C. krusei*, se recomienda una candina, Amb-L o VOR (B-III).

^b Elevado riesgo de interacción con los fármacos inmunosupresores. Determinar niveles plasmáticos de azoles e inmunosupresores.

Recomendaciones de tratamiento antifúngico frente a *Candida* spp. en trasplantados de órgano sólido

| Tratamiento empírico de candidemia y/o candidiasis invasora | Situación | Tipo de estrategia ^a | Alternativa |
|---|---|---|---|
| Paciente no neutropénico ^b | - Ausencia de clínica grave y sin ingesta previa de azoles | - Fluconazol 12 mg/kg 1. ^a dosis, seguido de 6 mg/kg/día, 2 semanas (A-III). - Comprobar hemocultivos negativos y ausencia de fiebre y clínica | Debería buscarse una alternativa al fluconazol (candinas) si existe riesgo de hepatotoxicidad o transaminasas altas, especialmente en el trasplante hepático |
| Paciente no neutropénico ^b | - Con clínica grave o administración previa de azoles. - Riesgo de infección por <i>C. glabrata</i> o <i>C. krusei</i> | - Caspofungina 70 mg 1. ^a dosis y seguir con 50 mg/día (A-II) ó - Micafungina 100 mg/d (A-II) ó - Anidulafungina 200 mg 1. ^a dosis y seguir con 100 mg/d (A-II) | - Anfotericina B liposomal 3 mg/kg/d (B-III) - Voriconazol ^c 6 mg/kg 2 dosis seguido de 3 mg/kg cada 12 h (B-III) |
| Paciente neutropénico | | - Anfotericina B liposomal 3 mg/kg/d (A-II) | - Caspofungina 70 mg 1. ^a dosis y seguir con 50 mg/día (A-III) ó - Micafungina 100 mg/d (A-III) ó - Anidulafungina 200 mg 1. ^a dosis y seguir con 100 mg/d (A-III) - Voriconazol ^c 6 mg/kg 2 dosis seguido de 3 mg/kg cada 12 h (B-III) |

^a Niveles de evidencia en series generales que incluyen pacientes trasplantados.

^b Retirar el catéter que ocasionó la candidemia^{59,60}.

^c Elevado riesgo de interacción con los fármacos anticalcineurínicos. Determinar niveles plasmáticos de voriconazol e inmunosupresores.

¹⁹ J. M. Aguado et al, Recomendaciones sobre el tratamiento de la candidiasis invasiva y otras infecciones por levaduras de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC). Actualización 2011



La Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC)²⁰ recomienda para el manejo de infecciones por *Fusarium* spp el uso de dosis altas de anfotericinas lipídicas (B-III) (*F. solani* y *F. verticillioides*) o voriconazol (B-III), junto con la retirada de catéteres infectados y la resección de material necrótico y en el manejo de infecciones por *Scedosporium* spp. El antifúngico recomendado es voriconazol sobre todo en las infecciones por *S. apiospermum* (B-II), por el contrario *S. prolificans* es resistente a la mayoría de los antifúngicos.

Resumen y conclusiones del tratamiento frente a hongos filamentosos en pediatría

| Antifúngico | Vía | Grupo edad autorizado | Dosis neonatos (< 1 mes) | Dosis infantil (1 mes-16 años) | Indicaciones en IFI por hongos filamentosos | Comentarios |
|---------------------|--------------|--------------------------------------|--------------------------|--|--|--|
| AmB-d | i.v. | Neonatos | 0,5-1 mg/kg/d | 1-1,5 mg/kg/d | Tratamiento primera línea (AI, zigomicosis) | Nefrotoxicidad y reacciones infusionales |
| - AmB-L - AmB-CL | i.v. | Niños (sin rango de edad específico) | AmB-L: 1-5 mg/kg/d | AmB-L: 3-5 mg/kg/d AmB-CL: 5 mg/kg/d | Tratamiento primera línea si: desabastecimiento de AmB-d, ClCreat < 50 ml/min/1,73m ² , o fármacos nefrotóxicos Tratamiento segunda línea si: intolerancia o refractariedad a AmB-d | AmB-L es la formulación asociada con menos reacciones infusionales |
| Itraconazol | i.v. v.o. | Niños | ND | 2,5-5 mg/kg/12 h | Tratamiento primera línea en AI | Mala absorción v.o.; interacción con otros fármacos; recomendable medir niveles; formulación i.v. ajustar si insuficiencia renal |
| Voriconazol | i.v. v.o. | Niños (> 2 años) | ND | i.v.: 7 mg/kg/12 h v.o.: 200 mg/12 h Si > 12 años, i.v.: 6 mg/kg/12 h seguido de 4 mg/kg/12 h o v.o.: 200 mg/12 h (400 mg si > 40 kg), seguido de 100 mg/12 h (200 mg/12 h si > 40 kg) | Tratamiento primera línea AI y otros mohos (<i>Fusarium</i> , <i>Scedosporium</i>); no actividad sobre zigomicetos | Buena absorción v.o., recomendable medir niveles Interacción con otros fármacos; formulación i.v. debe ajustarse si insuficiencia renal (ciclodextrina) |
| Posaconazol | v.o. | ND | ND (> 13 años de edad) | Si > 40 kg: 400 mg/12 h (1.º día), seguido de 200-300 mg/12 h Si < 40 kg: 200 mg/12 h (1.º día), seguido de 100-150 mg/12 h | Tratamiento de rescate de AI e IFI por otros hongos filamentosos, incluyendo zigomicosis, por refractariedad o intolerancia | Absorción irregular, comidas grasas No datos en neonatos ni población pediátrica más joven; medir niveles; interacción con otros fármacos |
| Caspofungina | i.v. | Neonatos Niños | 25 mg/m ² /d | 70 mg/m ² en día 1º, seguido de 50 mg/m ² /d (dosis máxima, 70 mg/d) | Tratamiento de rescate de AI por fracaso o intolerancia | Interacciones con otros fármacos |

AmB-CL: anfotericina B en complejo lipídico; AmB-d: anfotericina B deoxicolato; AmB-L: anfotericina B liposomal; AI: aspergilosis invasiva; IFI: infección fúngica invasiva; i.v.: vía de administración intravenosa; ND: no disponible; v.o.: vía oral de administración.

²⁰ J, Fortum, 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

**BestPractice²¹** indica en aspergilosis invasiva

| Grupo de pacientes | Línea de tratamiento | Tratamiento <small>mostrar todos</small> |
|-----------------------------------|----------------------|--|
| sospecha de aspergilosis invasiva | Primero | <p>✓ anfotericina B liposomal o equinocandina</p> <p>→ En pacientes de alto riesgo, la terapia empírica se puede utilizar cuando se sospecha el diagnóstico de la aspergilosis invasiva: por ejemplo, los pacientes neutropénicos con fiebre que no responde a un amplio espectro de agentes antibacterianos sin un foco evidente de infección. La fiebre puede ser debido a etiología no fúngica. Sin embargo, ya que el diagnóstico es difícil de confirmar, fármacos antifúngicos se emplean con frecuencia. Formulaciones lipídicas de anfotericina B o una equinocandina se utilizan en estos casos. [85] <small>Evidencia A</small></p> <p>→ El voriconazol no está indicado para el tratamiento empírico (características clínicas que indican que la infección sin una confirmación más de la radiología, serología).</p> <p>Opciones primarias</p> <p>anfotericina B liposomal : 3 mg / kg / día por vía intravenosa</p> <p>O</p> <p>anfotericina B complejo lipídico : 1 a 1,5 mg / kg / día por vía intravenosa</p> <p>O</p> <p>caspofungina : 70 mg por vía intravenosa en el día 1, seguido de 50 mg una vez al día</p> |

| Grupo de pacientes | Línea de tratamiento | Tratamiento <small>mostrar todos</small> |
|----------------------------------|----------------------|--|
| aspergilosis invasiva confirmada | Primero | <p>✓ agentes antifúngicos</p> <p>→ El voriconazol es el fármaco de elección en el tratamiento de la aspergilosis invasiva confirmada / probable. Los pacientes de alto riesgo con una tomografía computarizada sugerente y / o biomarcadores positivos (por ejemplo, de galactomanano en suero) también son candidatos para la terapia preventiva con voriconazol. Los procedimientos invasivos no pueden arrojar resultados positivos o pueden ser difíciles de realizar, por lo que voriconazol se emplea sobre la base de un diagnóstico de presunción. [98] <small>Evidencia B</small></p> <p>→ A los pocos días, la administración de voriconazol puede ser cambiado de la vía intravenosa a la oral.</p> <p>→ La mejoría clínica se puede observar en el plazo de 5 a 7 días de tratamiento; radiológicamente la condición puede empeorar antes de mejorar.</p> <p>→ El medicamento alternativo que voriconazol es una formulación lipídica de anfotericina B, anfotericina B complejo lipídico o anfotericina B liposomal [90] [91] [92] <small>Evidencia B</small></p> <p>→ El tratamiento con equinocandinas (por ejemplo, caspofungina y micafungina) puede ser utilizado como monoterapia o en combinación con una formulación lipídica de anfotericina B o voriconazol. En los pacientes críticos, la terapia de combinación se puede intentar.</p> <p>→ La duración del tratamiento se decide en función de la mejoría clínica / radiológica y restauración del estado inmune. Duración óptima está claro; en general, la terapia se puede administrar durante 6 a 12 semanas. [2]</p> |

²¹ BestPractice. Fecha de acceso setiembre 201. Disponible en <http://bestpractice.bmj.com/Bestpractice/monograph/1062/treatment/details.html#expsec-2>



Opciones primarias

voriconazol : 6 mg / kg por vía intravenosa cada 12 horas en el día 1, seguido de 4 mg / kg por vía intravenosa / oral cada 12 horas

o

anfotericina B liposomal : 3 mg / kg / día por vía intravenosa

Opciones secundarias

caspofungina : 70 mg por vía intravenosa en el día 1, seguido de 50 mg una vez al día

o

micafungina : 150 mg por vía intravenosa una vez al día

Opciones del Terciario

caspofungina : 70 mg por vía intravenosa en el día 1, seguido de 50 mg una vez al día

o

micafungina : 150 mg por vía intravenosa diaria

- Y -

voriconazol : 6 mg / kg por vía intravenosa cada 12 horas en el día 1, seguido de 4 mg / kg por vía intravenosa / oral cada 12 horas

o

anfotericina B liposomal : 3 mg / kg / día por vía intravenosa

o

anfotericina B complejo lipídico : 1 a 1,5 mg / kg / día por vía intravenosa

BestPractice²² indica en candida invasiva resistente a fluconazol

| Grupo de pacientes | Línea de tratamiento | Tratamiento <small>mostrar todos ▾</small> |
|--------------------|----------------------|--|
|--------------------|----------------------|--|

sospecha diagnóstica

- pacientes no neutropénicos

Primero

▼ **terapia antifúngica empírica**

- Opciones de primera línea son fluconazol o una equinocandina.
- Se prefiere una equinocandina en vez de agentes azoles para el tratamiento inicial de la candidemia si *Candida krusei* o *C. glabrata* se sospechen o documentados, especialmente en pacientes en estado crítico, hemodinámicamente inestables, y en pacientes que han tenido una exposición reciente a un azol. [38] [39] [40] Los informes han sugerido que equinocandina resistencia entre *C. glabrata* aislamientos va en aumento, aunque todavía es poco común. [42] [43]
- La anfotericina B desoxicolato o una formulación lipídica de anfotericina-B son alternativas recomendables si antifúngicos iniciales no son tolerados o no están disponibles.

Opciones primarias

fluconazol : 800 mg por vía intravenosa en una dosis de carga, seguido de 400 mg una vez al día

o

caspofungina : 70 mg por vía intravenosa en una dosis de carga, seguido de 50 mg una vez al día

o

anidulafungina : 200 mg por vía intravenosa en una dosis de carga, seguido de 100 mg una vez al día

o

micafungina : 100 mg por vía intravenosa una vez al día

Opciones secundarias

anfotericina B desoxicolato : 0,5 a 1 mg / kg / día por vía intravenosa

o

anfotericina B complejo lipídico : 3-5 mg / kg / día por vía intravenosa

²² BestPractice. Fecha de acceso setiembre 201. Disponible en <http://bestpractice.bmj.com/Bestpractice/monograph/1062/treatment/details.html#expsec-2>



pacientes neutropénicos

Primero

terapia antifúngica empírica

- Opciones de primera línea son formulaciones lipídicas de anfotericina B, caspofungina, anidulafungina, la micafungina o voriconazol.
- Agentes alternativos son fluconazol o itraconazol.
- Se prefiere una equinocandina en vez de agentes azoles para el tratamiento inicial de la candidemia si *Candida krusei* o *C. glabrata* se sospechen o documentados, especialmente en pacientes en estado crítico, hemodinámicamente inestables, y en pacientes que han tenido una exposición reciente a un azol. [38] [39] [40] Los informes han sugerido que equinocandina resistencia entre *C. glabrata* aislamientos va en aumento, aunque todavía es poco común. [42] [43]
- Si los pacientes han recibido un azol para profilaxis, un azol no debe administrarse como terapia empírica. Antifúngicos profilácticos son estándar de atención y se utiliza de forma rutinaria en pacientes con neutropenia que tienden a persistir más de 7 días.

Opciones primarias

anfotericina B complejo lipídico : 3-5 mg / kg / día por vía intravenosa

O

caspofungina : 70 mg por vía intravenosa en una dosis de carga, seguido de 50 mg una vez al día

O

anidulafungina : 200 mg por vía intravenosa en una dosis de carga, seguido de 100 mg una vez al día

O

micafungina : 100 mg por vía intravenosa una vez al día

O

voriconazol : 6 mg / kg por vía intravenosa cada 12 horas durante 2 dosis como una dosis de carga, seguido de 4 mg / kg cada 12 horas

Opciones secundarias

fluconazol : 800 mg por vía intravenosa en una dosis de carga, seguido de 400 mg una vez al día

O

itraconazol : 200 mg por vía intravenosa dos veces al día durante 2 días, seguido de 200 mg una vez al día

Grupo de pacientes

Línea de tratamiento

Tratamiento [mostrar todos](#)

diagnóstico confirmado: los pacientes no neutropénicos (sin complicaciones)

- * no críticamente enfermo o no expuestos a azoles o infección debido a *C. parapsilosis*

Primero

terapia antifúngica

- El fluconazol es el preferido para los pacientes que no están gravemente enfermos, que no han tenido una exposición reciente a azoles, o en los que la infección es causada por *Candida parapsilosis*. Las equinocandinas también se pueden utilizar.
- La anfotericina B desoxicolato o formulaciones lipídicas de anfotericina-B se consideran alternativas si los agentes antimicóticos iniciales no son tolerados o no están disponibles.
- Por supuesto tratamiento: 2 semanas desde la liquidación de *Candida* de la sangre y cuando los síntomas clínicos se hayan resuelto. Si los pacientes tienen complicaciones (por ejemplo, endoftalmítis, endocarditis, osteomielitis), se requiere un tratamiento más prolongado dependiendo del sitio en cuestión.

Opciones primarias

fluconazol : 800 mg por vía intravenosa en una dosis de carga, seguido de 400 mg una vez al día

Opciones secundarias

caspofungina : 70 mg por vía intravenosa en una dosis de carga, seguido de 50 mg una vez al día

O

anidulafungina : 200 mg por vía intravenosa en una dosis de carga, seguido de 100 mg una vez al día

O

micafungina : 100 mg por vía intravenosa una vez al día

Opciones del Terciario

anfotericina B desoxicolato : 0,5 a 1 mg / kg / día por vía intravenosa

O

anfotericina B complejo lipídico : 3-5 mg / kg / día por vía intravenosa



- exposición o infección por *C. glabrata* azol críticamente enfermo o reciente

Primero

▼ **terapia antifúngica**

- Se prefiere una equinocandina para los pacientes que están críticamente enfermos, que han tenido una exposición reciente a azoles, o en los que la infección es causada por *C. glabrata*. Los informes han sugerido que la resistencia a las equinocandinas entre *C. glabrata* aislamientos va en aumento, aunque todavía es poco común. [42] [43]
- La anfotericina B desoxicolato-o formulaciones lipídicas de anfotericina-B se consideran alternativas si los agentes antimicóticos iniciales no son tolerados o no están disponibles.
- Por supuesto tratamiento: 2 semanas desde la liquidación de *Candida* de la sangre y cuando los síntomas clínicos se hayan resuelto. Si los pacientes tienen complicaciones (por ejemplo, endoftalmítis, endocarditis, osteomielítis), se requiere un tratamiento más prolongado dependiendo del sitio en cuestión.

Opciones primarias

casposfungina : 70 mg por vía intravenosa en una dosis de carga, seguido de 50 mg una vez al día

O

micafungina : 100 mg por vía intravenosa una vez al día

O

anidulafungina : 200 mg por vía intravenosa en una dosis de carga, seguido de 100 mg una vez al día

Opciones secundarias

anfotericina B desoxicolato : 0,5 a 1 mg / kg / día por vía intravenosa

O

anfotericina B complejo lipídico : 3-5 mg / kg / día por vía intravenosa

**diagnóstico confirmado:
los pacientes
neutropénicos (sin
complicaciones)**

- no crítico o ninguna exposición reciente a azoles o infección debido a *C. parapsilosis*

Primero

▼ **terapia antifúngica**

- El fluconazol se recomienda para pacientes que no están gravemente enfermos, que no han tenido una exposición reciente a azoles, y en los que la infección es causada por *C. parapsilosis*. Las equinocandinas también se pueden utilizar.
- Formulaciones lipídicas de anfotericina-B se consideran una terapia alternativa en este grupo de pacientes.
- El voriconazol se puede utilizar si se requiere cobertura molde.
- Por supuesto tratamiento: 2 semanas desde la liquidación de *Candida* de la sangre y cuando los síntomas clínicos se hayan resuelto. Si los pacientes tienen complicaciones (por ejemplo, endoftalmítis, endocarditis, osteomielítis), se requiere un tratamiento más prolongado dependiendo del sitio en cuestión.

Opciones primarias

fluconazol : 800 mg por vía intravenosa en una dosis de carga, seguido de 400 mg una vez al día

Opciones secundarias

casposfungina : 70 mg por vía intravenosa en una dosis de carga, seguido de 50 mg una vez al día

O

anidulafungina : 200 mg por vía intravenosa en una dosis de carga, seguido de 100 mg una vez al día

O

micafungina : 100 mg por vía intravenosa una vez al día

Opciones del Terciario

anfotericina B complejo lipídico : 3-5 mg / kg / día por vía intravenosa

O

voriconazol : 6 mg / kg por vía intravenosa cada 12 horas durante 2 dosis como una dosis de carga, seguido de 4 mg / kg cada 12 horas



- exposición o infección por *C. glabrata* azol críticamente enfermo o reciente

Primero**▼ terapia antifúngica**

- El tratamiento inicial para la mayoría de los pacientes debe ser con una equinocandina, especialmente si la infección es causada por *C. glabrata*. Los informes han sugerido que la resistencia a las equinocandinas entre *C. glabrata* aislamientos va en aumento, aunque todavía es poco común. [42] [43]
- Formulaciones lipídicas de anfotericina-B se consideran una terapia alternativa en este grupo de pacientes.
- El voriconazol se puede utilizar si se requiere cobertura molde.
- Por supuesto tratamiento: 2 semanas desde la liquidación de *Candida* de la sangre y cuando los síntomas clínicos se hayan resuelto. Si los pacientes tienen complicaciones (por ejemplo, endoftalmítis, endocarditis, osteomielitis), se requiere un tratamiento más prolongado dependiendo del sitio en cuestión.

Opciones primarias

casposfungina : 70 mg por vía intravenosa en una dosis de carga, seguido de 50 mg una vez al día

o

micalfungina : 100 mg por vía intravenosa una vez al día

o

anidulafungina : 200 mg por vía intravenosa en una dosis de carga, seguido de 100 mg una vez al día

Opciones secundarias

anfotericina B complejo lipídico : 3-5 mg / kg / día por vía intravenosa

o

voriconazol : 6 mg / kg por vía intravenosa cada 12 horas durante 2 dosis como una dosis de carga, seguido de 4 mg / kg cada 12 horas

UpToDate²³ indica que para el tratamiento de la enfermedad invasiva por *Fusarium*, dado que las infecciones por *Fusarium* son casi siempre invasivas en huéspedes inmunocomprometidos y con frecuencia se difunden, el tratamiento debe ser multifacético; aunque los agentes antifúngicos sistémicos representan la piedra angular de la terapia, el desbridamiento quirúrgico de los tejidos y/o extracción de cuerpos extraños infectados se debe realizar cuando sea posible.

Una formulación lipídica de anfotericina B (3 a 5mg/kg IV una vez al día) es generalmente la terapia de primera línea preferible (C-II). Una alternativa es voriconazol (6mg/kg IV cada 12 horas durante dos dosis, seguido de 4mg/kg IV cada 12 horas) (C-II). La terapia de combinación con una formulación lipídica de anfotericina B y voriconazol se debe considerar en casos de inmunosupresión grave y/o enfermedad grave, se utiliza a menudo debido a la susceptibilidad variable del *Fusarium* spp.

La duración de la terapia antifúngica depende del sitio y la extensión de la infección, la enfermedad subyacente del paciente y el estado inmune, la necesidad de la inmunosupresión continua, y la respuesta a la terapia. El factor más importante en el resultado es la resolución de la neutropenia. La terapia antifúngica se continúa generalmente hasta que todos los signos y síntomas de la infección hayan desaparecido, alteraciones radiológicas se han estabilizado, y se haya producido la reconstitución inmune significativa. Para los pacientes gravemente inmunosuprimidos, la terapia antifúngica puede continuar durante meses o más en algunos casos.

²³ UpToDate. *Fusarium* infection. Fecha de acceso setiembre 2014. Disponible en <http://www.uptodate.com/contents/treatment-and-prevention-of-fusarium-infection?source=machineLearning&search=fusarium&selectedTitle=1~48&>



V. Resumen de la evidencia comparativa en eficacia/efectividad

Aspergilosis Invasiva:

Jørgensen KJ, Gøtzsche PC, Johansen HK²⁴ realizaron una revisión en el cual analizan dos ensayos. Un ensayo (Walsh 2002) comparó voriconazol con amfotericina B liposomal como tratamiento empírico para la fiebre de origen desconocido (presuntas infecciones micóticas) en pacientes oncológicos neutropénicos (849 pacientes, 58 muertes). El otro ensayo (Herbrecht 2002), comparó voriconazol con amfotericina B deoxicolato en el tratamiento de la infección invasiva por *Aspergillus* presunta y confirmada (391 pacientes, 98 muertes).

En el ensayo de Walsh y cols., no se informó el número total de pacientes asignados al azar, pero según los datos adicionales proporcionados por el patrocinador, se habían asignado al azar a 22 pacientes más que los analizados en el informe del ensayo, 435 al grupo de voriconazol y 436 al grupo de amfotericina B liposomal; uno de esos pacientes, del grupo de voriconazol, murió. El informe del ensayo describió a 849 pacientes que recibieron al menos una dosis del fármaco del ensayo, pero sólo 837 pacientes se incluyeron en el análisis. No se mencionaron los motivos para las 12 exclusiones adicionales y la asignación de grupos. En este ensayo, el voriconazol fue significativamente inferior a la amfotericina B liposomal según los criterios pre-especificados. Murieron más pacientes en el grupo de voriconazol y la reducción significativa afirmada del número de episodios de infecciones micóticas desapareció cuando se incluyeron a pacientes arbitrariamente excluidos del análisis.

Herbrecht y cols. asignaron al azar a 391 pacientes, pero excluyeron 50 pacientes del grupo de voriconazol y 52 pacientes del grupo de amfotericina B porque un comité cegado de revisión de datos no pudo confirmar el diagnóstico de aspergilosis invasiva en el ingreso al ensayo. Se excluyeron 12 pacientes más en el grupo de voriconazol y 09 pacientes en el grupo de amfotericina B porque no recibieron una dosis única del fármaco del ensayo.

En este ensayo, la preparación de amfotericina B deoxicolato se usó sin indicaciones sobre el uso de pre-medicación y sustitución con electrolitos y solución salina para evitar perjudicar este fármaco. Esta elección de fármaco de comparación causó una diferencia pronunciada en la duración del tratamiento en los fármacos del ensayo (77 días con voriconazol versus 10 días con amfotericina B) y excluye comparaciones significativas de los beneficios y daños de los dos fármacos.

Los autores concluyeron que se prefiere el uso de la amfotericina B liposomal, al ser significativamente más eficaz que el voriconazol para el tratamiento empírico de pacientes oncológicos neutropénicos. Asimismo, indican que no hay ensayos que hayan comparado voriconazol con amfotericina B en condiciones óptimas para el tratamiento de la aspergilosis.

Herbrecht R, et al. (2002)²⁵ realizaron un ensayo aleatorizado no ciego, en 277 (MITT) pacientes con Aspergilosis Invasiva confirmada o probable (45% neutropénicos): 144 en el grupo de voriconazol y 133 en el grupo de amfotericina B deoxicolato.

Tratamiento grupo activo (voriconazol) 6g/Kg/12h el primer día, luego 4mg/Kg/12h por 7 días, después 200mg/12h vía oral.

Tratamiento grupo control (amfotericina B) 1 a 1.5mg/Kg/día. Si fracasaba el tratamiento se permitía el uso de otros antifúngicos.

Criterios de inclusión: pacientes adultos inmunodeprimidos con aspergilosis confirmada o probada.

Criterios de exclusión: haber recibido más de 96h de terapia antifúngica en los 14 días previos, fallos con tratamientos antifúngicos previos, esperanza de vida menor de 72h, con

²⁴ Jørgensen KJ, Gøtzsche PC, Johansen HK Voriconazol versus anfotericina B para pacientes oncológicos con neutropenia (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2006 Número 4. Oxford: Update Software Ltd.

²⁵ Herbrecht R, Denning DW, Patterson TF, Bennett JE, Greene RE, et al. (2002) Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. *N Engl J Med* 347: 408–415



ventilación artificial, recibir fármacos que interaccionen con los azoles, embarazo lactancia, IR, IH.

El tratamiento en el grupo voriconazol fue de 6mg/Kg/12h el primer día y 4mg/Kg/12h mínimo 7 días, después 200mg/12h vía oral y en el tratamiento del grupo control (amfotericina B convencional) fue de 1 a 1.5mg/Kg/día. Si fracasaba el tratamiento o se produce la intolerancia, se permitió el uso de otros antifúngicos.

Las pérdidas fueron: 114 y se realizó un análisis por intención a tratar modificada (MITT).

Resultados evaluados en el estudio, a la semana 12.

| Variable evaluada en el estudio | Voriconazol MITT n=144 | Amfotericina B deoxicolato MITT n=133 | RAR (IC 95%) | p | NNT (IC 95%) |
|--|------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------|--------------|
| Resultado Principal – Respuesta Parcial + completa | 52,8% | 31,6% | -21,2% (IC: 10,4-32,9) | 0,001 | 5 (3-10) |
| Resultado Secundario Sub (R. Parc +Comp) | | | | | |
| Estado Hem neutropénico | 63,0% | 38,1% | -25,3% (IC: 9,8 – 32,6) | 0,02 | 4 (2-14) |
| No neutropenia | 54,3% | 31,5% | -23,8% | s | 4 |
| Neutropenia | 50,8% | 31,7% | -19,1% | s | 5 |
| Secundarios | 70,8% | 57,9% | -12,9% (IC: 1,7-24,1) | 0,02 | 8 (4-59) |

Denning DW, et al. (2002)²⁶ realizaron un estudio abierto, no controlado, no comparativo, prospectivo y multicéntrico en pacientes con aspergilosis invasiva aguda en 141 pacientes con neoplasia hematológica maligna o trasplante alogénico. Los resultados fueron:

Respuesta completa o parcial total: 48%

Respuesta completa o parcial en pacientes con tratamiento completo con voriconazol: 59%

Respuesta completa o parcial como terapia de rescate: 38%

Schwartz S, et al. (2011)²⁷ realizaron un estudio retrospectivo, que midió la eficacia completa o parcial de voriconazol frente a las infecciones micóticas del sistema nervioso central (SNC).

Método: 192 pacientes tratados con voriconazol con probada (137) o probable (55) infecciones del SNC, se identificaron en la base de datos de voriconazol (114) y de otros estudios (78).

Resultados: el rango de edad de los pacientes fue <1-81 años (mediana: 43); 127 (66%) fueron hombres. Predominaron Aspergillus spp. (63%) y Scedosporium spp. (18%), pero se registraron otros 12 géneros. Las condiciones subyacentes eran trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH, 35), malignidad hematológica (HM, 35), trasplante de órganos sólidos (SOT, 25), inmunosupresión crónica (CI, 40) y otras condiciones (OC, 57). La duración de la terapia con voriconazol fue una mediana de 93 días (rango 1-1,128), con éxito en 93 pacientes (48%). Sólo 35 pacientes recibieron tratamiento primario, con éxito en el 63% frente al 45% para el rescate (p=0.06 NS). Las condiciones subyacentes lograron; TCMH 14%, HM 54%, SOT 40%, IC 45% y 72% OC (p<0.001). La terapia de combinación antifúngica adicional (37 pacientes) dió una tendencia hacia una tasa de respuesta mejorada (p=0.09) y una supervivencia superior (p=0.0149), mientras que los pacientes que recibieron intervenciones de neurocirugía (72) mostraron respuestas superiores (p=0.0174) y la supervivencia (p=0.0399). En total, el 49% de los pacientes falleció, siendo el 71% (67/94) debido a la infección por hongos. La mediana de supervivencia global fue de 297 días (rango 3 a >2,000).

Los autores concluyeron que voriconazol muestra eficacia contra diversas infecciones fúngicas del SNC, y que la terapia de combinación y/o cirugía del SNC pueden mejorar los resultados.

²⁶ Denning DW, Ribau P, Triel E et al. Efficacy and safety of voriconazole in the treatment of acute invasive aspergilosis. Clin Infect Dis 2002;34:563-71.

²⁷ S. Schwartz, A. Reisman, P. F. Troke. The efficacy of voriconazole in the treatment of 192 fungal central nervous system infections: a retrospective analysis. Infection 2011.



Candidiasis Invasiva:

Ally R, et al. (2001)²⁸ realizaron un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, de doble simulación, en el cual evaluaron voriconazol frente a fluconazol para el tratamiento de la candidiasis esofágica en 391 pacientes inmunocomprometidos, la mayoría de los cuales tenían SIDA, con candidiasis esofágica comprobada por biopsia. El análisis de eficacia primaria (256 pacientes) de tratamiento de esófago según la evaluación de la esofagoscopia reveló tasas de éxito del 98.3% con voriconazol y 95.1% con fluconazol. El intervalo de confianza del 95% para la diferencia en las tasas de éxito fue de -1.0% a 7.5%. La seguridad global y la tolerabilidad de ambos antifúngicos fueron aceptables. Menos pacientes interrumpieron el tratamiento con voriconazol debido a la respuesta clínica insuficiente (4 pacientes [2.0%] frente a 5 pacientes [2.6%]). Más pacientes discontinuaron el tratamiento con voriconazol que con fluconazol debido a los acontecimientos adversos más frecuentes (23% fueron trastornos visuales transitorios leves). El voriconazol (200mg, bid) ha demostrado ser al menos tan eficaz como el fluconazol en el tratamiento de la candidiasis esofágica demostrada por biopsia en pacientes inmunocomprometidos.

Hegener P, et al. (1998)²⁹ realizaron un pequeño estudio abierto, no comparativo en el que se evaluó la eficacia del tratamiento con voriconazol para la candidiasis esofágica resistente al fluconazol en 12 pacientes con SIDA. En el día 7, seis pacientes se curaron, y las condiciones de 3 mostraron una mejoría marcada; otro paciente se curó después de 2 semanas de tratamiento, y en 2 pacientes, no hubo respuesta. Por lo tanto, el tratamiento con voriconazol es eficaz en pacientes con candidiasis esofágica, incluyendo algunos que tienen la enfermedad resistente al fluconazol.

U. Flückiger, et al. (1998)³⁰ en un panel de especialistas en enfermedades infecciosas, clínicos, microbiólogos y epidemiólogos de los cinco hospitales universitarios suizos criticaron la actual literatura sobre el tratamiento de la infección micótica invasiva en adultos y las directrices formuladas para el tratamiento de los pacientes en Suiza, indicando que:

- En pacientes con infección de candida en el torrente sanguíneo, los azoles son los fármaco de elección (Fluconazol). *C. albicans*, *C. tropicalis* o *C. parapsilosis*.
- En pacientes no neutropénicos sin sepsis grave o shock séptico o exposición reciente a azoles. (la amfotericina B deoxicolato o caspofungina sería el tratamiento opción para los pacientes con exposición previa a azoles). *C. glabrata* o *C. krusei*.
- En pacientes neutropénicos, la terapia empírica con amfotericina B deoxicolato se considerado primera opción.
- En los pacientes con sepsis grave y shock séptico, caspofungina es el fármaco de primera elección.

La falta de datos sobre la dosificación en los niños, el potencial de interacciones farmacológicas y el alto costo de voriconazol, unido a que no hay pruebas suficientes, no recomiendan el uso de voriconazol sobre fluconazol.

Las terapias alternativas son combinaciones de amfotericina B o voriconazol. Sin embargo, *C. glabrata* resistente a fluconazol puede proceder rápidamente a convertirse en resistencia

²⁸ Ally R, Schurmann D, Kreisel W, et al. A randomized, double-blind, double-dummy, multicenter trial of voriconazole and fluconazole in the treatment of esophageal candidiasis in immunocompromised patients. *Clin Infect Dis* 2001;33:1447-54.

²⁹ Hegener P, Troke PF, Fatkenheuer G, Diehl V, Ruhnke M Treatment of fluconazole-resistant candidiasis with voriconazole in patients with AIDS. *AIDS* 1998;12:2227-8

³⁰ Ursula Flückiger, Oscar Marchetti b, Jacques Bille c, Philippe Eggimann d, Stefan Zimmerli e, Treatment options of invasive fungal infections in adults. for the Fungal Infection Network of Switzerland (FUNGINOS), Division of Infectious Diseases & Hospital Epidemiology, University Hospital of Basel, Basel; Service of Infectious Diseases, Department of Internal Medicine, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois (CHUV), Lausanne; Institute of Microbiology, CHUV, Lausanne; Service of Adult Intensive Medicine, CHUV, Lausanne; Institute of Infectious Diseases, Inselspital, Berne; Division of Infectious Diseases and Hospital Epidemiology, University Hospital of Zürich, Zurich; Division of Infectious Diseases and Infection Control Program, Department of Internal Medicine, University Hospital of Geneva, Geneva.

cruzada a voriconazol por lo que se aconseja comprobar susceptibilidad antes de usar voriconazol para el tratamiento de infección con *C. glabrata*.

Therapy for microbiologically-documented *Candida* infections.

| Species | Susceptibility testing | First choice | Alternatives | Switch to oral medication |
|----------------------|------------------------|---|--|--|
| <i>C. albicans</i> | Fluconazole S | Fluconazole (Diflucan®) ¹ | Amphotericin B deoxycholate (Fungizone®) ^{1,2} | Fluconazole (Diflucan®) |
| <i>C. tropicalis</i> | Fluconazole S | 800 mg i.v. (1 st dose) then 400 mg/d i.v. Grade: AI (BI for <i>C. tropicalis</i> and <i>C. parapsilosis</i>) | 1 mg/kg/d i.v., Grade: AI (BI for <i>C. tropicalis</i> and <i>C. parapsilosis</i>) or Caspofungin (Cancidas®) ^{1,2} , 70 mg i.v. (1 st dose), then 50 mg/d i.v., Grade: A (BI for <i>C. tropicalis</i> and <i>C. parapsilosis</i>) or Voriconazole (Vfend®) ¹ , 6 mg/kg q12h i.v. on day 1, then 4 mg/kg 2x/d i.v., Grade: AI (BI for <i>C. tropicalis</i> and <i>C. parapsilosis</i>) | 400 mg/d ³ or generic formulations, Grade: A (BI for <i>C. tropicalis</i> and <i>C. parapsilosis</i>) |
| <i>C. glabrata</i> | Fluconazole S/S-DD/R | Amphotericin B deoxycholate (Fungizone®) ^{1,2} , >1 mg/kg/d i.v. Grade: BI or Caspofungin (Cancidas®) ^{1,2} 70 mg i.v. (1 st dose), then 50 mg/d i.v. | Liposomal Amphotericin B (AmBisome®) 3 mg/kg/d i.v., Grade: BI or Voriconazole (Vfend®) ^{1,3} (only for <i>C. krusei</i>) 6 mg/kg q12h i.v. on day 1, then 4 mg/kg 2x/d i.v., Grade: BI | Itraconazole (Sporanox®) ^{1,3,4} 400 mg/d, Grade: CIII or Voriconazole (Vfend®) ^{1,3,4} 400 mg/d, Grade: CIII |
| <i>C. krusei</i> | Fluconazole R | | | |

S: susceptible; S-DD: susceptible-dose dependent; R: resistant. The evidence that *in vitro* susceptibility of *C. glabrata* to fluconazole predicts clinical response is lacking.

* See general comments in the footnote of table 4.

¹ Few clinical data are available on the use of azoles and echinocandins in neutropenic patients with documented invasive candidiasis. *In vitro*, azoles are fungistatic, echinocandins are fungicidal. In some experimental models (eg *Candida* endocarditis, disseminated candidiasis in neutropenic animals), azoles are less efficacious than amphotericin B or echinocandins.

² Amphotericin B deoxycholate (Fungizone®) not recommended in critically ill patients with severe sepsis/septic shock: risk of acute nephrotoxicity or of underdosing due to infusion-related toxicity. Caspofungin (Cancidas®) = first choice or alternative, respectively, in this setting.

³ According to susceptibility testing. Some experts would add voriconazole to the list of first choice agents for the treatment of *C. glabrata* infections.

⁴ For *C. glabrata* switch to oral itraconazole or voriconazole only after resolution of clinical symptoms/signs of infection and only if susceptibility test shows MIC ≤0.5 mg/L for itraconazole) or ≤1.0 mg/L for voriconazole, respectively.

Infecciones progresivas

Walsh TJ, et al. (2002)³¹ realizaron un estudio con 849 pacientes, multicéntrico, randomizado, no ciego, comparativo.

Tratamiento grupo activo: voriconazol 6mg/Kg/12h primer día y 3mg/Kg/12h IV o 200mg/12h

Tratamiento grupo control: amfotericina liposomal 3mg/Kg/día.

Criterios de inclusión: mayores de 12 años con neutropenia y fiebre persistente a pesar de haber tenido terapia sistémica durante 96 horas, tratamiento con quimioterapia o trasplante de médula ósea.

Criterios de exclusión: enfermedad fúngica documentada o niveles de GPT, GOT, FA y bilirrubina 5 veces por encima del límite superior normal.

Perdidas: no consta.

Tipo de análisis: MITT (837 pacientes)

| Resultados | Voriconazol n=415 | Amfotericina B liposomal n=422 | RAR (IC 95%) | p | NNT (IC 95%) |
|---|----------------------|--------------------------------------|---------------------|------|-----------------|
| Primario (Resp. Global) -Variable compuesta de 5 ítems. | 26,0 % | 30,6% | ---- | ns | --- |
| Secundario (variable desagregadas). | 98,1% | 95,0% | +3,1% (IC: 0,6-5,5) | 0,02 | 33(18-167) |
| -No emergencia | 92,0% | 94,1% | --- | ns | --- |
| -Supervivencia 7 días después de finaliz tto | 90,1% | 93,4% | --- | ns | --- |
| -No interr. Pretura de terapia por toxicidad o falta de eficacia. | 32,5% | 36,5% | --- | ns | --- |
| -Resolución fiebre durante periodo neutrop. | 46,2% | 66,7% | --- | ns | --- |
| -Resp parcial/completa en pac con infec. Al final del tto. | | | | | |

³¹ Walsh TJ, Papas P, Wnsto DJ, Lazarus HM, Petersen F, Raffalli J, et al. Voriconazole treatment for less-common, emerging, or refractory fungal infections. N Engl J Med 2002;346 (4):225-234.



| Resultados | Voriconazol n=415 | Amfotericina B liposomal n=422 | RAR (IC 95%) | p | NNT (IC 95%) |
|---|----------------------|--------------------------------------|----------------------|-------|-----------------|
| Secundario (complementarios de puntos 1,2,3) | 1,9% | 5,0% | -3,1% (IC: 0,6-5,5) | 0,02 | 33(18-167) |
| -Emergencia de infección fúngica documentada | 8,0% | 5,9% | --- | ns | --- |
| -Mortalidad | 5,3% | 1,2% | +4,1% (IC: 1,7-6,5) | 0,001 | 24(15-59) |
| -Interrupción por falta de eficacia (persistencia fiebre) | | | | | |
| Análisis subgrupos | 1,4% | 9,2% | -7,8% (IC: 2,6-12,9) | 0,003 | 13(8-38) |
| -Emergencia infección fúngica durante tto en pacientes. Alto riesgo | | | | | |

Cordonnier C, et al. (2010)³² realizaron un estudio prospectivo, abierto, multicéntrico en el que evaluaron voriconazol (4mg/kg/12h por vía intravenosa o 200mg/12h por vía oral) como profilaxis antimicótica secundaria en los receptores de trasplante de células madre alogénicas con infección micótica invasiva anterior probada o probable. El voriconazol se inició 48h o más después de la finalización de la quimioterapia acondicionado y fue planeado para ser continuado por 100-150 días. Los pacientes fueron seguidos durante 12 meses. El punto final primario del estudio fue la incidencia de la infección micótica invasiva comprobada o probable.

45 pacientes fueron inscritos, 41 de los cuales tenían leucemia aguda. Anteriores infecciones fúngicas invasivas fueron probadas o probables aspergilosis (n=31), candidiasis probada (n=5) y otras infecciones probadas o probables (n=6); la infección previa no pudo ser confirmada en tres pacientes. La mediana de la duración de la profilaxis con voriconazol fue de 94 días. Once pacientes (24%) murieron dentro de los 12 meses del trasplante, pero sólo uno debido a la enfermedad fúngica sistémica. Tres infecciones fúngicas invasivas se produjeron después del trasplante: dos recaídas (una candidemia y una scedosporiosis mortal) y una nueva cigomicosis en un paciente con aspergilosis anterior. La incidencia acumulada de 1 año de la enfermedad fúngica invasiva fue de 6.7 ± 3.6%. Dos pacientes se retiraron del estudio debido a eventos adversos relacionados con el tratamiento (es decir, toxicidad hepática).

Los autores concluyeron que el voriconazol parece ser seguro y efectivo para la profilaxis secundaria de la infección fúngica sistémica después de un trasplante alogénico de células madre. La incidencia observada de 6.7% (con una muerte atribuible) es considerablemente menor que la tasa de recaída reportado en los controles históricos.

VI. Resumen de la evidencia comparativa en seguridad

En la siguiente tabla se muestra la descripción de los efectos adversos más significativos según las Agencias Reguladoras de Medicamentos como la FDA, EMA y AEMPS.

| FDA ³³ | EMA ³⁴ | AEMPS ³⁵ |
|---|--|---|
| Reacciones adversas (incidencia ≥2%): trastornos visuales (fotofobia, cromotopsia), fiebre, náuseas, erupción cutánea, vómitos, escalofríos, dolor de cabeza, las pruebas de función hepática | Muy frecuentes: Edema periférico, deficiencia visual (incluyendo visión borrosa, cromotopsia y fotofobia), dolor abdominal, náuseas, vómitos, diarrea, pruebas hepáticas de función anormal (incluyendo | >10% Alteración de la visión (cromatopsia y fotofobia). 1-10% Taquicardia, hipertensión, hipotensión, edema, cefalea, fiebre, vómitos, alucinaciones, rash, prurito, |

³² Cordonnier C, Rovira M, Maertens J, Olavarria E, Faucher C.; Voriconazole for Secondary Prophylaxis of Invasive Fungal Infections in Patients With Allogeneic Stem Cell Transplants (VOSIFI) study group; Infectious Diseases Working Party, European Group for Blood and Marrow Transplantation. Haematologica. 2010 Oct;95(10):1762-8. doi: 10.3324/haematol.2009.020073. Epub 2010 Jul 15.

³³ Ficha técnica Vfend®: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/021266s032lbl.pdf

³⁴ Ficha técnica Vfend®: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/vfend/emea-combined-h387es.pdf>

³⁵ Ficha técnica Vfend®: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000387/WC500049756.pdf



| FDA ³³ | EMA ³⁴ | AEMPS ³⁵ |
|---|--|---|
| anormal, taquicardia, alucinaciones. No se ha establecido la seguridad y eficacia en pacientes pediátricos menores de 2 años | AST, ALT, fosfatasa alcalina, gamma-glutamil transpeptidasa [GGT], lactato deshidrogenasa [LDH], pirexia. Reacciones frecuentes: Dolor en el pecho Común, edema facial, astenia, enfermedad pseudogripal, escalofríos | dolor abdominal, diarrea, prueba anormal de función hepática (incluyendo AST, ALT, fosfatasa alcalina, gamma glutamil transpeptidasa [GGT], lactato deshidrogenasa [LDH], bilirrubina), fallo renal agudo, pancitopenia, trombocitopenia, anemia. En niños Pancreatitis (07/2007) Reacciones Dermatológicas (08/2009). |

La Agencia Europa del Medicamento (EMA)³⁶ establece lo siguiente:

Precauciones

Pediatría: Voriconazol está indicado en pacientes pediátricos de dos años de edad o mayores. Debe monitorizarse la función hepática tanto en niños como en adultos. La biodisponibilidad oral puede estar limitada en pacientes pediátricos de 2 a <12 años de edad con malabsorción y con peso corporal muy bajo para su edad. En ese caso, se recomienda la administración de voriconazol intravenoso. La absorción de los comprimidos podría ser diferente en la población pediátrica en comparación con los adultos debido a que el tiempo de tránsito gastrointestinal es más corto en la población pediátrica. Por tanto, en niños de 2 a <12 años de edad, se recomienda usar la suspensión oral.

Embarazo: Los estudios en animales han demostrado toxicidad sobre la reproducción. Se desconoce el posible riesgo para humanos. No debe utilizarse durante el embarazo a menos que los beneficios para la madre superen claramente a los riesgos potenciales para el feto.

Insuficiencia Renal: La vía intravenosa no debe emplearse cuando ClCr 50mL/min, debido a la acumulación del excipiente, debe pasarse a vía oral. Dicho excipiente (sulfo-butil-eter-ciclodextrina=SBECD) está asociado a efectos histológicos negativos en el riñón (vacuolización citoplasmática del epitelio de los túbulos renales, de la pelvis renal y de la vejiga urinaria).

Insuficiencia Hepática: Cirrosis, dar mitad de dosis de mantenimiento (no se ha estudiado en pacientes con cirrosis hepática grave).

Contraindicaciones:

Administración concomitante con:

- Sustratos del CYP3A4, terfenadina, astemizol, cisaprida, pimozida o quinidina, ya que el incremento de las concentraciones plasmáticas de estos fármacos puede conducir a la prolongación del intervalo QTc.
- Rifampicina, carbamazepina y fenobarbital, ya que es probable que estos fármacos reduzcan las concentraciones plasmáticas de voriconazol de forma significativa.
- Dosis altas de ritonavir (dosis de 400mg y superiores, dos veces al día), ya que ritonavir disminuye de forma significativa la concentración plasmática de voriconazol en sujetos sanos a esta dosis.
- Alcaloides ergotamínicos (ergotamina, dihidroergotamina), los cuales son sustratos del CYP3A4, ya que el incremento de las concentraciones plasmáticas de estos fármacos puede provocar ergotismo.
- Sirolimus, ya que es probable que voriconazol incremente las concentraciones plasmáticas de sirolimus de forma significativa.

³⁶ Ficha técnica Vfend®: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/vfend/emea-combined-h387es.pdf>



Interacciones:

Voriconazol inhibe la actividad de las isoenzimas del citocromo P450: CYP2C19, CYP2C9, CYP3A4, por lo tanto es posible que voriconazol aumente las concentraciones plasmáticas de los fármacos que se metabolizan a través de las isoenzimas CYP450.

VII. Resumen de la evidencia comparativa en costos

| Comparación de costos del tratamiento evaluado frente a la alternativa del PNUME en Infecciones Fúngicas. | | | |
|---|--|---|---|
| | Voriconazol | Amfotericina B complejo lipídico | Amfotericina B deoxicolato |
| Precio unitario ³⁷ S/. | Voriconazol 200mg/ml S/. 600.00 Voriconazol 200mg oral S/. 165.45 | Amfotericina B complejo lipídico (50mg/ml) S/. 743.75 | Amfotericina B (50mg/ml) S/. 36.85 |
| Aspergilosis Invasiva | Dosis carga Voriconazol ev 6mg/Kg c/12h por 24h luego Voriconazol ev 4mg/Kg c/12h por 7d S/. 10200.00 Dosis Voriconazol oral 400mg c/12h por 7d S/. 4632.60 | Amfotericina B complejo lipídico 1-1.5mg/Kg/día S/. 7809.37 | _____ |
| Cándida Resistente a Fluconazol | Dosis carga Voriconazol ev 6mg/Kg c/12h por 24h luego Voriconazol ev 4mg/Kg c/12h por 7d S/. 10200.00 Dosis Voriconazol oral 400mg c/12h por 7d S/. 4632.60 | Amfotericina B complejo lipídico (50mg/ml) 3-5mg/Kg/día S/. 26031.25 | Amfotericina B 0.5-1mg/Kg/día S/. 257.95 (Sospecha Diagnostica- Dx confirmado no neutropénicos) |
| Infecciones Micóticas | Dosis carga Voriconazol ev 6mg/Kg c/12h por 24h luego Voriconazol ev 4mg/Kg c/12h por 7d S/. 10200.00 Dosis Voriconazol oral 400mg c/12h por 7d S/. 4632.60 | Amfotericina B complejo lipídico (50mg/ml) 3-5mg/Kg/día S/. 26031.25 | Amfotericina B 1-1.5mg/Kg/día S/. 386.92 |

Peso: 50Kg. Tratamiento en 7 días.

VIII. Resumen del estatus regulatorio

Indicaciones aprobadas

| EMA ³⁸ | FDA ³⁹ | AEMPS ⁴⁰ |
|--|---------------------------------------|--|
| Tratamiento de aspergilosis invasiva. Tratamiento de la Candidemia en | Tratamiento de aspergilosis invasiva. | Tratamiento de aspergilosis invasiva. Tratamiento de la Candidemia en |

³⁷ MINSA-DIGEMID. Información de precios remitido al seguro Integral de Salud (SIS) en base a la información de las DISAS y DRESAS a Junio del 2014). [Internet]. [Mes de consulta: Junio 2014]. URL disponible en: <http://www.digemid.gob.pe/>

³⁸ Ficha técnica Vfend®: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/vfend/emea-combined-h387es.pdf>

³⁹ Ficha técnica Vfend®: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/021266s032lbl.pdf

⁴⁰ Ficha técnica Vfend®: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000387/WC500049756.pdf



| EMA ³⁸ | FDA ³⁹ | AEMPS ⁴⁰ |
|--|---|---|
| <p>pacientes no neutropénicos. El tratamiento de graves infecciones invasivas por <i>Candida</i> resistentes a fluconazol (incluyendo <i>C. Krusei</i>). El tratamiento de infecciones fúngicas graves por <i>Scedosporium</i> spp. y <i>Fusarium</i> spp. Se debe administrar principalmente a pacientes con infecciones progresivas, posiblemente mortales y en profilaxis de las infecciones fúngicas invasivas en alto riesgo trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas.</p> | <p>Tratamiento de la Candidemia en pacientes no neutropénicos. El tratamiento de candidiasis diseminada en la piel, abdomen, riñón, pared de la vejiga. La candidiasis esofágica. Infecciones graves por <i>Scedosporium apiospermum</i> y especies de <i>Fusarium</i>. Incluyendo <i>Fusarium solani</i>, en pacientes intolerantes a refractarios a otra terapia.</p> | <p>pacientes no neutropénicos. El tratamiento de infecciones invasivas graves por <i>Candida</i> (incluyendo <i>C. Krusei</i>) resistentes a fluconazol. Tratamiento de infecciones fúngicas graves por <i>Scedosporium</i> spp y <i>Fusarium</i> spp. Profilaxis de infecciones fúngicas invasivas en los receptores de trasplantes alogénicos de células madre hematopoyéticas (TCMH) de alto riesgo.</p> |

Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la Organización Mundial de la Salud (OMS)⁴¹

Voriconazol no se encuentra considerado en la 18ª Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la OMS.

IX. Conclusiones

Basado en la revisión y análisis de la evidencia científica de los medicamentos Voriconazol 200mg tableta y Voriconazol 200mg inyectable, el Equipo Técnico acuerda no incluirlos en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME) porque su utilización está restringida a indicaciones poco frecuentes y en condiciones altamente especializadas.

⁴¹ WHO Model List of Essential Medicines. 18th list (April 2013)