

**INFORME ETES-DAUM-DIGEMID/MINSA**

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

**I. Datos de la solicitud**

<b>Medicamento solicitado:</b>	Fluconazol 50mg tableta
<b>Indicación específica:</b>	Candidiasis invasiva y mucosas. Candidiasis genital. Meningitis criptocócica Dermatomicosis Coccidioidomicosis y onimicosis
<b>Institución que lo solicita:</b>	ESSALUD
<b>Número de casos anuales:</b>	-----

**II. Datos del medicamento**

<b>Denominación Común Internacional:</b>	Fluconazol (J02AC01)
<b>Formulación propuesta para inclusión</b>	Fluconazol 50mg tableta
<b>Verificación de Registro Sanitario:</b>	06 Registros Sanitarios vigentes y 02 Registros Sanitarios en proceso
<b>Alternativas en el PNUME:</b>	Fluconazol 150mg tableta Griseofulvina 250mg tableta Itraconazol 100mg tableta Fluconazol 2mg/mL x 50mL inyectable Amfotericina B (como deoxicolato) inyectable

**III. Información que soporte la relevancia para la salud pública**

Las infecciones oportunista podría afectar no sólo a los niños infectados por el VIH, sino también expuesto VIH, así tenemos a los niños que se infectan con patógenos oportunistas debido a la transmisión de madres infectadas por el VIH o familiares con coinfecciones. Las directrices de los tratamientos de las infecciones oportunistas en niños debe considerar el tratamiento de las infecciones en todos los niños tanto infectados por el VIH y no infectadas por VIH así como nacidos de mujeres infectadas por el VIH. Durante la etapa pre - TARGA, las infecciones oportunistas más comunes en los niños de los Estados Unidos (tasa de eventos >1.0 por 100 niños-año) fueron infecciones bacterianas serias y la candidiasis. Los menos frecuentes enfermedades oportunistas (tasa de eventos <1,0 por 100 niños-año) incluyen la enfermedad por CMV, la criptosporidiosis, la tuberculosis, las infecciones fúngicas sistémicas, y la toxoplasmosis.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Mofenson L, Brady M, Danner S, Dominguez K, Hazra R, Handelsman y col. Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections Among HIV-Exposed and HIV-Infected Children: Recommendations from CDC, the National Institutes of Health, the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America, the Pediatric Infectious Diseases Society, and the American Academy of Pediatrics. 2009



*Candida albicans* sigue siendo la especie más común que causan la infección, aunque en algunos estudios se han observado el aumento de la incidencia de *C. glabrata* y otras especies en pacientes inmunocomprometidos.<sup>2</sup> La candidiasis invasiva se desarrollan <1% de los recién nacidos con peso al nacer >1500g, siendo más frecuente en neonatos de bajo peso al nacer que se desarrolla aproximadamente del 7%-20%.<sup>3</sup> En la candidemia la especie más frecuentemente aislada es *Candida albicans* (40-60%), existiendo en la actualidad un incremento en la incidencia de otras especies como *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. glabrata* y *C. krusei*. Los factores predisponentes para la infección candida se muestran en la siguiente Tabla.<sup>4</sup>

Tabla 2 Especies de *Candida* y factores predisponentes para la infección

<i>C. albicans</i>	Unidades de cuidados intensivos, catéteres intravasculares centrales, tratamiento antibiótico o corticoideo, cirugía
<i>C. parapsilosis</i>	Prematuridad, catéteres intravasculares, nutrición parenteral
<i>C. tropicalis</i>	Inmunodepresión, enfermedades neoplásicas
<i>C. glabrata</i>	Tratamiento previo con fluconazol, inmunodepresión grave
<i>C. krusei</i>	Tratamiento previo con fluconazol, inmunodepresión, enfermedades neoplásicas

En candidiasis diseminada crónica los principales factores de riesgo son la neutropenia prolongada de más de 15 días de duración, el trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos, la rotura de membranas mucosas (mucositis grave), el uso de corticoides y tratamientos inmunosupresores, la nutrición parenteral, el uso prolongado de antibióticos de amplio espectro, el uso de catéteres venosos centrales y la colonización por *Candida*.<sup>5</sup>

La colonización por *Candida* oral se ha informado en aproximadamente 40% a 70% en niños y adultos sanos, con tasas más altas observadas en niños con los dientes cariados y adultos con dentadura postiza. La infección por *Candida* aumenta con el tratamiento de cáncer con radioterapia, diabetes e infección por HIV. La colonización por *Candida* puede llevar a una infección oportunista de la mucosa como también una diseminación multiorgánico en personas inmunocomprometidas. La tasa de infección se ha reportado un 50% durante la quimioterapia, 70% durante la radioterapia, y el 90% en la infección por VIH. La candidiasis del sistema nerviosos central es muy poco frecuente y se presenta habitualmente como meningitis.<sup>6</sup>

*Cryptococcus neoformans* es un hongo que se encuentra en todo el mundo y se asocia comúnmente con guano de aves y la var *Cryptococcus gattii* (serotipos B y C) se produce principalmente en zonas tropicales y subtropicales (por ejemplo, Australia, Nueva Guinea, el sudeste de Asia, África Central, y América del Sur). La infección por HIV se asocia con mayor al 80% de los casos de criptococosis en todo el mundo. En un informe ha estimado que la meningitis criptocócica ha matado aproximadamente 624000 personas cada año.<sup>7</sup> La criptococosis se presentan con menos frecuencia entre los niños

<sup>2</sup> Candidiasis systemic. Bestpractice BMJ® [En línea]. [Fecha de consulta: setiembre 2014]. URL disponible en: <http://bestpractice.bmj.com/best-practice/monograph/1062/basics/epidemiology.html>.

<sup>3</sup> Invasive candidiasis in infants and children. DynaMed powered by EBSCOhost® [En línea]. [Fecha de consulta: setiembre 2014]. URL disponible en: <http://bestpractice.bmj.com/best-practice/monograph/1062/basics/epidemiology.html>.

<sup>4</sup> Figueras C, Díaz C, García J, Navarro M, Contreras J, Ruiz J y col. Recomendaciones de la Sociedad española de infectología pediátrica sobre diagnóstico y tratamiento de candidiasis invasiva. An Pediatr (Barc). 2011;74 (5):337.

<sup>5</sup> Invasive candidiasis in infants and children. DynaMed powered by EBSCOhost® [En línea]. [Fecha de consulta: setiembre 2014]. URL disponible en: <http://bestpractice.bmj.com/best-practice/monograph/1062/basics/epidemiology.html>.

<sup>6</sup> Oropharyngeal candidiasis. Bestpractice BMJ® [En línea]. [Fecha de consulta: setiembre 2014]. URL disponible en: <http://bestpractice.bmj.com/best-practice/monograph/1062/basics/epidemiology.html>.

<sup>7</sup> Cryptococcosis. Bestpractice BMJ® [En línea]. [Fecha de consulta: setiembre 2014]. URL disponible en: <http://bestpractice.bmj.com/best-practice/monograph/917/basics/epidemiology.html>.



infectados por el VIH que entre los adultos. Durante la etapa pre-TARGA, la mayoría de casos de criptococosis en niños infectados con VIH (incidencia global, 1%) se produjeron en las edades de 6 a 12 años.<sup>8</sup>

En los estudios se ha reportado 2% de prevalencia de la onicomycosis en la población de edad pediátrica y aumenta en un 60% en personas mayores de 80 años. La *Tinea capitis* es una enfermedad de los niños menores de 10 años de edad que tiene más incidencia en hombres de raza negra en los EE.UU. La tiña corporal es común en los pre-adolescentes y a su vez más frecuente en climas cálidos y húmedos. *Tiña cruris* es frecuente en adolescentes y adultos, con una mayor prevalencia en varones. *Tinea pedis* es la infección fúngica más común de la superficie corporal (aproximadamente un 70% en los adultos).<sup>9</sup>

Henriquez y col. estudiaron la prevalencia de micosis superficial en cuatro comunidades rurales del departamento de San Martín: Santa Rosa de Tioyacu, Pamashto y Bello Horizonte y en el departamento de Madre de Dios: Sachavacayoc, durante el mes de enero de 1999, a través de una encuesta y examen directo y cultivo. El dermatofito más frecuentemente aislado, fue del género *Trichophyton* y los cuadros clínicos más frecuentes fueron Onicomycosis, Tiña Corporis y Tiña Pedis. En Onicomycosis de Piano, el género *Candida sp* fue el más prevalente (83%) y la única especie de hongo aislado de Tiña Capitis en menores de 12 años fue *Trichophyton tonsurans*. Concluyeron que la micosis superficial por dermatofitos es una patología dermatológica prevalente en comunidades rurales selváticas. En la Tabla siguiente se muestra la patología más frecuente:<sup>10</sup>

TABLA I EXAMEN CLÍNICO DE ENCUESTADOS				
Impresión Diagnóstica	Bello Horizonte	Santa Rosa	Sachavacayoc	Pamashto
Tiña capitis	(4)6.0%	(8)6.3%	(4)6.3%	(2) 0.45%
Tiña corporis	(7)10.6%	(8)6.3%	(8)12.7%	(8) 1.79%
Onico de manos	(2)3.03%	(2)1.5%	(1)1.6%	(3)4.8%
Onico de pies	(3)4.5%	(8)6.3%	(3)4.8%	(66)14.80%
Tiña pedis	(3)4.5%	(2)1.5%	(2)3.1%	(3)0.67%
<i>P. versicolor</i>	(7)10.6%	-	(3)4.8%	-
Tiña cruris	-	-	(1)1.6%	(1)1.6%
Candidiasis	-	-	(1)1.6%	-
Total de pacientes	(26/66) 39.39%	(20/128) 15.62%	(23/63) 36.50%	(79/420) 18.80%
Total de encuestados	(66/123) 53.65%	(128/153) 83.66%	(63/112) 56.25%	(420/446) 94.17%
Total de población	123	153	112	446

<sup>8</sup> Mofenson L, Brady M, Danner S, Dominguez K, Hazra R, Handelsman y col. Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections Among HIV-Exposed and HIV-Infected Children: Recommendations from CDC, the National Institutes of Health, the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America, the Pediatric Infectious Diseases Society, and the American Academy of Pediatrics. 2009

<sup>9</sup> Dermatophyte infections. Bestpractice BMJ® [En línea]. [Fecha de consulta: setiembre 2014]. URL disponible en: <http://bestpractice.bmj.com/best-practice/monograph/119/treatment/guidelines.html>

<sup>10</sup> Henriquez. C, Guillen C, Bustamante B, Tello R. Micosis superficial en poblaciones selváticas Prevalencia en cuatro comunidades rurales: Santa Rosa de Tioyacu, Pamashto, Bello Horizonte y Sachavacayoc. Dermatologia tropical. Folia Dermatológica Peruana 2000 (11):1



La coccidioidomicosis es endémica en regiones desérticas y semidesérticas, formadas por tierras arcillosas y arenosas, caracterizadas por un clima seco, suelo alcalino, con poca precipitación fluvial. Las áreas endémicas se encuentran en el sudeste de EEUU, Norte de México, América Central y América del Sur. La vía de infección es respiratoria por inhalación de artroconidios en un 98%, aunque existen casos cutáneos primarios, que penetran a través de traumatismos. El agente etiológico de la coccidioidomicosis es un hongo difásico y multimórfico, el *Coccidioides* spp. Se presenta dos especies: *Coccidioides immitis* y *Coccidioides posadasii*. En la revisión de las hospitalizaciones de los niños por coccidioidomicosis desde el 2002 hasta 2006, se encontró un aumento de la incidencia en el 2005 para el 2006 en pacientes con condiciones comórbidas. El deterioro de la inmunidad celular es un factor de riesgo importante para la coccidioidomicosis primaria grave o recaída de una infección previa. En los adultos infectados por el VIH, la neumonía y la infección diseminada por lo general son observado en individuos con recuentos de linfocitos T (CD4)  $<250$  células/mm<sup>3</sup>. El riesgo en los niños infectados por el VIH no se ha establecido; se ha producido la infección fúngica sistémica cuando los recuentos de CD4 fueron  $\leq 100$  células/mm<sup>3</sup> y con porcentajes de CD4  $<15\%$ , ambos indicativos de graves inmunosupresión.<sup>11</sup>

El fluconazol es un fármaco hidrófilo y se une a las proteínas séricas en un 11-13%. Sin embargo, el volumen aparente de distribución en pacientes pediátricos inmunocomprometidos varían según la edad, se ha reportado un mayor volumen de distribución en los recién nacidos que disminuye con la edad. La vida media más larga se ha observado en los recién nacidos, que luego declina de 21-23h en los niños de 3 meses a 16 años de edad y se eleva aproximadamente 30h en los adultos.<sup>12</sup> Los parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos se muestran en la siguiente Tabla.<sup>13</sup>

**Table 1** Summary of pharmacokinetic and pharmacodynamic parameters

References	Route of elimination	Protein binding	Bio-availability	N	Age	Dosage	AUC <sub>0-24</sub> <sup>a</sup> (mg <sup>h</sup> /L)	C <sub>max</sub> (mg/L)	Half-life (h)	CL (L/kg/h) <sup>b</sup>	V (L/kg) <sup>b</sup>	PK/PD endpoint			
<b>Amphotericin B</b>															
[10, 23-27, 169, 189, 190]	Kidney; possible metabolic pathway unknown	NR	NR	13	0-2 months GA	0.5 mg/kg IV q24 h	NR	1.0 (0.5-4.0)	15 (5-82)	1 (0.46-4.34) <sup>c</sup>	1.5 (0.1-17.5)	C <sub>max</sub> -MIC			
24-40 weeks								2.9	7-63	0.020-0.828	0.4-9.4				
91 <sup>e</sup> 3 weeks-18 years								0.25-1 mg/kg IV q24 h	2.9	7-63	0.020-0.828	0.4-9.4			
		>90 %	<5 %	22	Adults	0.6-1 mg/kg IV q24 h		0.5-2	24 h-15 days	0.02-0.03	4.0				
<b>Liposomal amphotericin B</b>															
[37, 191, 192]	Kidney; possible metabolic pathway unknown	>90 %	NR	12	3 years (0.3-9)	10 mg/kg IV q1 week	AUC <sub>0-24</sub> :255.3 <sup>d</sup>	3.0	56	0.059	4.2	C <sub>max</sub> -MIC			
39								7 years (0.2-17)	0.8-5.9 mg/kg IV q24 h	NR	11.4-44.2 <sup>e</sup>	7 <sup>f</sup>	0.020	0.2	
44								Adults (0-43 years)	7.5-15 mg/kg IV q24 h	692-554	76-105	6-10.5	0.02	0.2-0.3	
<b>Amphotericin B lipid complex</b>															
[38-40]	Kidney; possible metabolic pathway unknown	NR	NR	28	27 days (8-89) GA	2.5-5 mg/kg IV q24 h	NR	NR	395	0.420	11.1	C <sub>max</sub> -MIC			
6								10 years (4-17)	2.5 mg/kg IV q24 h	11.9	2.1	NR	0.218	NR	
48								Adults	0.6-5 mg/kg IV q24 h	3.29-15.26	0.9-2.7	8-187	0.114-0.408	20.7-131	
<b>Fluconazole</b>															
[51, 59, 63-65, 193]	Kidney	NR	NR	63	1-88 days GA	3-12 mg/kg IV q24 h	347-496	NR	26-80	0.008-0.022	0.9-1.5	AUC <sub>0-24</sub> -MIC			
23-40 weeks								88	2-16 years	2-8 mg/kg IV q24 h	AUC <sub>0-24</sub> :73.9-230.9 <sup>e</sup>	NR	21-22	0.022-0.037 <sup>f</sup>	0.7-0.95
400								Adults	100-400 mg PO q24 h	76.8 <sup>g</sup>	4.1-8.1	30	0.01	0.7	

<sup>11</sup> Bhattacharya D, Bohannon B, Clarke D, Edwards K, Esbenshade J, Flynn P y col. Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections Among HIV-Exposed and HIV-Infected Children. 2013

<sup>12</sup> Stockmann C, Constance J, Roberts J, Olson J, Doby E, Ampofo K y col. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Antifungals in Children and their Clinical Implications. Clin Pharmacokinet (2014) 53:429-454

<sup>13</sup> Autmizguine J, Guptill J, Wolkowicz M, Benjamin D, Capparelli E. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Antifungals in Children: Clinical Implications. Drugs (2014) 74:891-909.



#### IV. Tratamiento

El tratamiento recomendado por la IDSA en el caso de sospechar candidemia en un paciente no neutropénico es fluconazol o una equinocandina, se optará en primer lugar por una equinocandina si el paciente ha recibido recientemente azoles, pacientes con enfermedad moderada o grave, en pacientes con inestabilidad hemodinámica o en pacientes con riesgo de infección por *C. glabrata* o *C. krusei*.<sup>14,15</sup> Considerar el cambio de equinocandina a fluconazol, si el paciente se encuentra estable y las cepas son susceptibles a fluconazol. Amfotericina B formulación lipídica constituye también otra opción terapéutica, cuando las drogas anteriores son inefectivas o presentan intolerancia o resistencia. En el paciente neutropénico la terapia empírica de elección será amfotericina B liposomal, o caspofungina o voriconazol. Fluconazol es una alternativa en pacientes menos crítico y que no hayan estado recientemente expuestos a azoles.<sup>16</sup>

En candidiasis diseminada crónica, la primera elección en pacientes clínicamente estables, que no hayan recibido profilaxis con fluconazol ni la infección esté producida por una *Candida* resistente a fluconazol se recomienda tratamiento con fluconazol, inicialmente por vía intravenosa y posteriormente por vía oral. En pacientes inestables desde un punto de vista clínico, con enfermedad refractaria, que hayan recibido profilaxis con fluconazol o que la infección esté producida por una *Candida* resistente a fluconazol se recomienda amfotericina B liposomal hasta la estabilidad clínica, seguido de fluconazol oral si la especie es sensible. Otra posibilidad es hacer un tratamiento de inducción con amfotericina B durante 1 o 2 semanas, seguido de fluconazol oral si la cepa es sensible o voriconazol si la cepa es resistente. La terapia alternativa son las equinocandinas en la fase inicial, seguido de fluconazol oral si la especie es sensible o voriconazol si es resistente, cuando el paciente esté estable clínicamente. En unidades neonatales con altos índices de candidiasis invasiva, tener en cuenta la profilaxis con fluconazol en recién nacidos con peso inferior a 1000g al nacer.<sup>17,18</sup>

En candidiasis del sistema nervioso central se recomienda amfotericina B liposomal con la adición opcional de flucitosina (excepto en el neonato, por su toxicidad); como alternativa o más frecuentemente como terapia secuencial debe utilizarse fluconazol a dosis altas.<sup>19</sup>

En el tratamiento de candidiasis orofaríngea leve la IDSA recomienda como terapia de elección el tratamiento tópico con clotrimazol o nistatina oral, para candidiasis moderada a severa recomienda fluconazol oral. Para las infecciones resistentes al fluconazol en adultos y adolescentes infectados por el HIV, la alternativa de elección es la solución oral de itraconazol o posaconazol oral.<sup>20</sup>

<sup>14</sup> Figueras C, Díaz C, García J, Navarro M, Contreras J, Ruiz J y col. Recomendaciones de la Sociedad española de infectología pediátrica sobre diagnóstico y tratamiento de candidiasis invasiva. An Pediatr (Barc). 2011;74 (5):337.

<sup>15</sup> Fluconazol. DynaMed powered by EBSCOhost® [En línea]. [Fecha de consulta: setiembre 2014]. URL disponible en: <http://web.a.ebscohost.com/dynamed/detail?vid=2&sid=a835f6a9-7ebc-46ac-8676-4>

<sup>16</sup> Figueras C, Díaz C, García J, Navarro M, Contreras J, Ruiz J y col. Recomendaciones de la Sociedad española de infectología pediátrica sobre diagnóstico y tratamiento de candidiasis invasiva. An Pediatr (Barc). 2011;74 (5):337.

<sup>17</sup> Figueras C, Díaz C, García J, Navarro M, Contreras J, Ruiz J y col. Recomendaciones de la Sociedad española de infectología pediátrica sobre diagnóstico y tratamiento de candidiasis invasiva. An Pediatr (Barc). 2011;74 (5):337.

<sup>18</sup> Fluconazol. DynaMed powered by EBSCOhost® [En línea]. [Fecha de consulta: setiembre 2014]. URL disponible en: <http://web.a.ebscohost.com/dynamed/detail?vid=2&sid=a835f6a9-7ebc-46ac-8676-4>

<sup>19</sup> Fluconazol. DynaMed powered by EBSCOhost® [En línea]. [Fecha de consulta: setiembre 2014]. URL disponible en: <http://web.a.ebscohost.com/dynamed/detail?vid=2&sid=a835f6a9-7ebc-46ac-8676-4>

<sup>20</sup> Fluconazol. DynaMed powered by EBSCOhost® [En línea]. [Fecha de consulta: setiembre 2014]. URL disponible en: <http://web.a.ebscohost.com/dynamed/detail?vid=2&sid=a835f6a9-7ebc-46ac-8676-4>



## Recomendaciones de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica (Adaptación de la Guía de IDSA)

Patología	Tratamiento recomendado	Tratamiento alternativo	Duración recomendada	Comentarios
<i>Candidemia</i>				
Paciente no neutropénico	Fluconazol o equinocandina	ABL Voriconazol	14 días tras hemocultivo negativo y mejoría clínica	Se recomienda retirada de catéteres, estudio oftalmológico En enfermedad moderada-grave o pacientes con exposición previa a azoles se recomienda uso de equinocandinas, con terapia secuencial a fluconazol posteriormente
Paciente neutropénico	Equinocandina o ABL	Fluconazol Voriconazol	14 días tras hemocultivo negativo y mejoría clínica, con recuperación de la neutropenia	Se recomienda fluconazol en pacientes no graves sin exposición previa a azoles Se aconseja retirada de catéter Voriconazol si se requiere cobertura adicional para hongos filamentosos
<i>Sospecha de candidiasis (trat. empírico)</i>				
Paciente no neutropénico	Fluconazol o equinocandina	ABL	No determinada Suspender si pruebas microbiológicas negativas	Indicación basada en factores de riesgo clínicos y microbiológicos En enfermedad moderada-grave o pacientes con exposición previa a azoles se recomiendan equinocandinas
Paciente neutropénico	ABL Caspofungina Voriconazol	Fluconazol		Inicio del tratamiento a los 4-5 días de fiebre persistente Se recomienda uso de pruebas serológicas y TC No usar azoles si profilaxis previa con este grupo
Candidiasis neonatal	Fluconazol	ABL: si no hay afectación renal y en primeras 72 h de sepsis e infección SNC	Al menos 3 semanas desde hemocultivo negativo	Estudio de extensión: p. lumbar y f. ojo Retirada de catéteres Equinocandinas: sólo si no pueden usarse otros agentes
Candidiasis diseminada crónica	Paciente estable: fluconazol Paciente grave: ABL	Equinocandina seguido de fluconazol	Hasta curación de las lesiones (meses)	Cambiar a fluconazol cuando el paciente quede estable Continuar tratamiento en circunstancias de inmunosupresión

En el tratamiento de *Cryptococcus* la CDC indica para el manejo de criptococosis en niños<sup>21</sup> lo siguiente:

Etapa de inducción y terapia de consolidación para la enfermedad del SNC y diseminada es AmBd (1mg/kg por vía EV) más flucitosina 100mg/kg por vía oral en 4 tomas durante 2 semanas, seguido de fluconazol (10-12mg/kg) durante 8 semanas (A-II).

Terapia de mantenimiento fluconazol (6mg/kg por día por vía oral) (A-II).

Para la neumonía criptocócica, uso de fluconazol (6-12mg/kg al día por vía oral) durante 6-12 meses.

En el tratamiento de coccidioidomicosis<sup>22</sup> en pacientes con enfermedad leve no meningítica (por ejemplo, neumonía focal), la monoterapia con fluconazol o itraconazol es apropiada dada su eficacia, seguridad y la administración oral conveniente (BII); fluconazol (6-12mg/kg/día) o itraconazol (5-10mg/kg/dosis dos veces al día por los tres primeros días, posteriormente 2-5mg/kg por dosis dos veces al día), y la alternativa sería

<sup>21</sup> Perfect J, Dismukes W, Dromer F, Goldman D, Graybill J, Hamill R y col. Clinical Practice Guidelines for the Management of Cryptococcal Disease: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases* 2010; 50:291-322

<sup>22</sup> Bhattacharya D, Bohannon B, Clarke D, Edwards K, Esbenschade J, Flynn P y col. Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections Among HIV-Exposed and HIV-Infected Children. 2013



amfotericina B. En los pacientes gravemente enfermos con neumonía difusa y otros signos de infección diseminada probable (no involucra el SNC) se tratan inicialmente con una preparación de amfotericina B porque la respuesta terapéutica es más rápida en comparación de los azoles. La duración de la terapia con amfotericina B se rige de la evolución favorable del paciente, para detener su administración y continuar con fluconazol o itraconazol (BIII) y la duración total de la terapia no debería ser ≥1 año.

En la meningitis coccidioidal<sup>23</sup> el tratamiento exitoso requiere un agente antifúngico eficaz que alcance concentraciones en el fluido cerebro espinal. La amfotericina B intravenosa logra pobres concentraciones en LCR y por lo tanto no se recomienda para tratamiento de la meningitis coccidioidal (AIII). El fluconazol al tener una seguridad relativa y comparativamente de mayor capacidad a penetrar la barrera hematoencefálica ha hecho que sea el tratamiento de elección para la meningitis coccidioidal (AII). Una dosis efectiva de fluconazol en adultos es de 400mg/día, pero algunos expertos mencionan iniciar el tratamiento con 800 a 1000mg/día. Por lo general, los niños reciben 12mg/kg/dosis una vez al día (800mg/día como máximo) (AII). La dosis de 12mg/kg puede ser necesaria para alcanzar concentraciones séricas equivalentes a la de los adultos que recibieron 400mg/día.

En el tratamiento de Tinea capitis<sup>24</sup>, los agentes antimicóticos orales nuevos como terbinafina, itraconazol, fluconazol tiene una similitud en su eficiencia y efectos adversos potenciales con la griseofulvina que es el tratamiento standard, con la única diferencia de una duración más corta. En la Tabla se muestra los regímenes de dosificación para Tinea capitis.

**TABLE 1. Dosing Regimens for the Treatment of Tinea Capitis**

Antifungal agent	Dosage	Duration of treatment
Griseofulvin	20–25 mg/kg/day	6–12 weeks or longer until fungal cultures are negative
Microsize	10–15 mg/kg/day	
Ultramicrosize		
Terbinafina	10–20 kg: 62.5 mg/day	<i>Trichophyton</i> spp.: 2–4 weeks
	20–40 kg: 125 mg/day	
Or	> 40 kg: 250 mg/day	<i>Microsporum</i> spp.: 8–12 weeks
	4–5 mg/kg/day	
Itraconazole	Capsules: 5 mg/kg/day	Daily dosing: 2–6 weeks Pulse regimen (1 week with 2 weeks off between the first 2 pulses and 3 weeks between the 2nd and 3rd): 2–3 pulses (range: 1–5)
	Oral solution: 3 mg/kg/day	
Fluconazole	Daily dosing: 5–6 mg/kg/day	3–6 weeks
	Weekly dosing: 8 mg/kg once weekly	8–12 weeks

<sup>23</sup> Bhattacharya D, Bohannon B, Clarke D, Edwards K, Esbenshade J, Flynn P y col. Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections Among HIV-Exposed and HIV-Infected Children. 2013

<sup>24</sup> Kakourou T, Uksal U. Guidelines for the Management of Tinea Capitis in Children. Pediatric Dermatology Vol. 27 No. 3 226–228, 2010.



UpToDate: Indicación<sup>25</sup>

Grupo de pacientes	Candidiasis			Cryptococcosis			Coccidioidomycosis		
	Indicaciones	Dosis	Dosis alternativa	Indicaciones	Dosis	Dosis alternativa	Indicaciones	Dosis	Dosis alternativa
NEONATOS	Profilaxis Edad gestacional <30 semanas:  PNA <7 días  PNA ≥7 – 42 días  PNA >42 días	IV: 3 mg/kg/dosis o 6 mg/kg/dosis dos veces semanal.  IV, oral: 3 mg/kg/dosis una vez al día o 6 mg/kg/dosis cada 72 horas.  IV, oral: 6mg/kg/dosis cada 48 horas		Enfermedad del SNC (meningitis)  Tratamiento agudo  Prevención de la recaída	IV, oral. 12mg/kg/dosis seguido por 6- 12 mg/kg/dosis por 10 – 12 semanas  6mg/kg/dosis una vez al día				
	Profilaxis Edad gestacional 30 – 40 semanas	IV, oral: 6mg/kg/dosis cada 48 horas							
	Tratamiento de candidiasis sistémica	IV, oral: 12mg/kg/día una vez al día por 21 días	25mg/kg, seguido por 12mg/kg una vez al día						
	Tratamiento de candidiasis oral  PNA ≤ 14 días	IV, Oral: 6mg/kg/dosis seguido por 3mg/kg/dosis cada 24 – 72 horas por un mínimo de 7 – 14 días.  IV, oral: 6mg/kg/dosis seguido por 3mg/kg/dosis una vez al día por 7 – 14 días							
	Candidiasis esofágica Neonato a término: PNA ≤ 14 días	IV, oral: 6mg/kg/dosis seguido por							

<sup>25</sup> Fluconazole: Pediatric drug information. Lexicomp. UpToDate® (version 127). [Internet]. [Fecha de consulta: setiembre 2014]. URL disponible en: <http://www.uptodate.com/>



Grupo de pacientes	Candidiasis			Cryptococcosis			Coccidioidomicosis		
	Indicaciones	Dosis	Dosis alternativa	Indicaciones	Dosis	Dosis alternativa	Indicaciones	Dosis	Dosis alternativa
PNA > 14 días		3mg/kg/dosis cada 24 – 72 horas por un mínimo de 14 – 21 días.  IV, oral: 6mg/kg/dosis seguido por 3mg/kg/dosis una vez al día por un mínimo de 14 – 21 días							



Grupo de pacientes	Candidiasis			Cryptococcosis			Coccidioidomicosis		
	Indicaciones	Dosis	Dosis alternativa	Indicaciones	Dosis	Dosis alternativa	Indicaciones	Dosis	Dosis alternativa
<p><b>INFANTES Y NIÑOS</b></p> <p>Dosis usual: 6-12mg/kg/dosis una vez al día. Dosis máxima: 600mg/día</p>	<p>Profilaxis: Neutropenia inducida por la quimioterapia (incluyendo el trasplante de células madre)</p>	<p>IV, oral: 6mg/kg/dosis una vez al día durante período de inducción de la quimioterapia de inducción y riesgo de neutropenia; dosis diaria máxima: 400mg/día.</p>		<p>1.- Enfermedad del SNC Non-HIV-exposed/-positive:</p> <p>Terapia aguda:</p> <p>Terapia de mantenimiento</p> <p>HIV-exposed/-positive</p> <p>El tratamiento agudo, inducción</p> <p>La terapia de consolidación</p> <p>Supresión de la recaída</p> <p>2.- Localizada (no SNC), diseminada, o enfermedad pulmonar: Non-HIV-exposed/-</p>	<p>IV, oral: 12mg/kg/dosis en el día 1, seguido de 6mg/kg/dosis una vez al día. Duración del tratamiento 10-12 semanas. Dosis diaria máxima: 800mg/día</p> <p>IV, oral: 6mg/kg/dosis una vez al día durante 6-12 meses; dosis diaria máxima: 200mg/día.</p> <p>IV, oral: 12mg/kg/dosis en el día 1, seguido de 6-12mg/kg/dosis una vez al día; dosis diaria máxima: 800mg/día; en combinación con flucitosina durante al menos 2 semanas.</p> <p>12mg/kg/dosis el día 1, seguido de 6-12mg/kg/dosis una vez al día durante un mínimo de 8 semanas; Dosis diario máximo: 800mg/día.</p> <p>6mg/kg/dosis una vez al día: 200mg/día.</p> <p>V, oral: 6mg/kg una vez</p>	<p>Fase de consolidación: 5-6mg/kg/dosis dos veces al día; seguido de 8 semanas de tratamiento de mantenimiento; dosis diaria máxima: 800mg/día.</p>	<p>Tratamiento: infección meningea, o paciente estable con enfermedad pulmonar difusa o enfermedad diseminada (VIH-expuesto/-positivo)</p> <p>Supresión de la recaída</p>	<p>IV, Oral: 5-6mg/kg/dosis dos veces al día; dosis diaria máxima: 800mg/día, seguida de la terapia supresiva crónica.</p> <p>6mg/kg/dosis una vez al día; dosis diaria máxima: 400mg/día.</p>	



PERÚ

Ministerio  
de SaludDirección General  
de Medicamentos, Insumos y DrogasDECENIO DE LAS PERSONAS CON DISCAPACIDAD EN EL PERU  
"Año de la Promoción de la Industria Responsable y del Compromiso Climático"

Grupo de pacientes	Candidiasis			Cryptococcosis			Coccidioidomicosis		
	Indicaciones	Dosis	Dosis alternativa	Indicaciones	Dosis	Dosis alternativa	Indicaciones	Dosis	Dosis alternativa
				positivo:  Enfermedad pulmonar leve-moderada o infección localizada    Enfermedad pulmonar severa o infección diseminada tratamiento: Terapia aguda   Terapia de mantenimiento   HIV-exposed/-positive Tratamiento    Supresión de la recaída	al día; dosis diaria máxima: 400mg/día; la duración del tratamiento es 6 a 12 meses se ha utilizado en los receptores de trasplantes de órganos.   IV, oral: 12mg/kg/dosis en el Día 1, seguido de 6mg/kg/dosis una vez al día; la duración del tratamiento 10-12 semanas; dosis máxima diaria: 800mg/día  6mg/kg/dosis una vez al día durante 6-12 meses; dosis diaria máxima: 200mg/día.   12mg/kg/dosis en el día 1, seguido de 6-12mg/kg/dosis una vez al día; dosis diaria máxima: 600mg/día.  6mg/kg/dosis, dosis máxima 200mg/día.				



Grupo de pacientes	Candidiasis			Cryptococcosis			Coccidioidomicosis		
	Indicaciones	Dosis	Dosis alternativa	Indicaciones	Dosis	Dosis alternativa	Indicaciones	Dosis	Dosis alternativa
Tratamiento de infección esofágica:	Non-HIV-exposed/ positive	IV, oral: 6mg/kg/dosis un día, seguido 3mg/kg/dosis una vez por día por lo menos 21 días.	> 12mg/kg/día. Dosis máxima: 400mg/día						
	HIV-exposed/ positive	6mg/kg/dosis el día 1, seguido de 3-6mg/kg/dosis una vez al día durante 4-21 días; dosis diaria máxima: 400mg/día							
Supresión de la recaída		3-6mg/kg/dosis una vez al día; dosis diaria máxima: 200mg/día							
Tratamiento de la infección orofaríngea	Non-HIV-exposed/ positive:	Dosis: 6mg/kg/dosis en un día, seguido 3mg/kg/dosis una vez por día por lo menos 14 días; dosis máxima diaria: primer día 200mg/día, seguida 100mg/día.							
	HIV-exposed/ positive	Dosis: 3-6mg/kg/dosis una vez al día por 7-14 días; dosis diaria máxima: 400mg							



Grupo de pacientes	Candidiasis			Cryptococcosis			Coccidioidomicosis		
	Indicaciones	Dosis	Dosis alternativa	Indicaciones	Dosis	Dosis alternativa	Indicaciones	Dosis	Dosis alternativa
Tratamiento de infección sistémica (enfermedad invasiva)									
Non-HIV-exposed/-positive: Pacientes neutropénicos o no neutropénicos (solo para pacientes estables)		IV, oral: 12mg/kg/dosis el primer día (dosis máxima: 800mg); seguido de 12mg/kg/dosis una vez al día o 6mg/kg/dosis dos veces al día; dosis diaria máxima: 600mg/día; la duración del tratamiento: 2 semanas después de resolución de los síntomas.							
HIV-exposed/-positive		IV, oral: 5-6mg/kg/dosis dos veces al día por un mínimo de 4 semanas; dosis diaria máxima: 600mg/día							



Grupo de pacientes	Candidiasis			Cryptococcosis			Coccidioidomicosis		
	Indicaciones	Dosis	Dosis alternativa	Indicaciones	Dosis	Dosis alternativa	Indicaciones	Dosis	Dosis alternativa
<b>ADOLESCENTES</b>  Dosis usual: IV, oral: 6-12mg/kg/dosis seguida de 3-12mg/kg/dosis una vez al día; dosis diaria máxima: 600mg/día.	<b>Profilaxis:</b> Neutropenia inducida por la quimioterapia (incluyendo el trasplante de células madre)	IV, oral: Dosis: 6mg/kg/dosis una vez al día durante período de quimioterapia de inducción y riesgo de neutropenia; dosis diaria máxima: 400mg/día.		<b>1.-Enfermedad del sistema nervioso central</b>  Non-HIV-exposed/positive: Tratamiento: terapia aguda:	EV, oral: 12mg/kg/dosis aguda en el día 1, seguido de 6mg/kg/dosis una vez al día; duración del tratamiento 10-12 semanas; dosis máximo diario 800mg/día.		<b>1. Enfermedad no del SNC</b> Non-HIV-exposed/positive:	Oral, EV: 400-800mg una vez al día; para la infección extrapulmonar diseminada severa, se han utilizado dosis de hasta 2000mg/día.	
	<b>Tratamiento:</b> Infección esofágica	IV, oral: 6mg/kg/dosis en el día 1, seguido de 3mg/kg/dosis una vez al día durante al menos 21 días y al menos 2 semanas tras la resolución de los síntomas. En algunos casos, dosis altas (hasta 12mg/kg/día) se pueden utilizar; dosis diaria máxima: 400mg/día.		La terapia de consolidación	Oral: 10-12mg/kg/dosis una vez al día durante 8 semanas; dosis diaria máxima: 800mg/día.		HIV-exposed/positive: Prevención	Primer episodio: oral: 400mg una vez al día.	
	Non-HIV-exposed/positive	IV, oral: 100mg una vez al día por 14 – 21 días; dosis diaria máxima: 400mg/día.		Terapia de mantenimiento	Oral: 6mg/kg/dosis una vez al día; dosis diaria máxima: 200mg/día.		Tratamiento: Infección leve o neumonía focal	Oral: 400mg una vez al día.	
	HIV-exposed/positive	IV, oral: 100–200mg una vez al día.		HIV-exposed/positive: La terapia de combinación:	800mg una vez al día con amfotericina B o amfotericina B liposomal; si el paciente no tolerara la amfotericina B puede utilizar fluconazol 400-800mg/dosis una vez al día con flucitosina.		Las infecciones severas (infección pulmonar difusa o enfermedad extratorácica diseminada)	Oral: 400mg una vez al día en combinación con amfotericina B	
	Supresión de la recaída	Oral, EV: 6mg/kg/dosis en un día, seguido 3mg/kg/dosis una vez por día por lo menos 14 días; dosis diaria máxima: 200mg/día, seguida 100mg/día.		2.-Localizada (no SNC), diseminada, o enfermedad pulmonar:	Oral: 6-12mg/kg/dosis una vez al día durante 6-12 meses; dosis diaria máxima: 800mg/día.		Supresión crónica	Oral: 400mg una vez al día	
	Infección Orofaringea Non-HIV-exposed/positive	Oral, EV: 100mg una vez al día o 3 veces semanalmente		Non-HIV-exposed/positive Neumonía criptocócica: Tratamiento			2. Infección meningea: Non-HIV-exposed/positive:	IV, oral: 400-1000mg una vez al día, continuar indefinidamente.	
						HIV-exposed/positive:	IV, oral: 400-800mg una vez al día.		
						Supresión de la recaída	Oral: 400mg una vez al día.		



Grupo de pacientes	Candidiasis			Cryptococcosis			Coccidioidomicosis		
	Indicaciones	Dosis	Dosis alternativa	Indicaciones	Dosis	Dosis alternativa	Indicaciones	Dosis	Dosis alternativa
	HIV-exposed/ positive  Infección sistémica (enfermedad invasiva) Pacientes neutropénicos o no neutropénicos (non- HIV-exposed/ positive, solo para pacientes estables)	IV, oral: 12mg/kg/dosis en el Día 1 (dosis máxima: 800mg) seguido de 12mg/kg/dosis una vez al día o 6mg/kg/dosis dos veces al día (Dosis diaria máxima: 600mg/día). Duración del tratamiento: 2 semanas después de la eliminación sangre y la resolución de los síntomas.		HIV-exposed/ positive. Enfermedad pulmonar difusa o extrapulmonar: La terapia de combinación:  Monoterapia  Terapia de consolidación  Terapia de mantenimiento  Infiltrados pulmonares focales o síntomas leves-moderadas:	800 mg una vez al día con amfotericina B o amfotericina B liposomal; si el paciente no tolerara la amfotericina B puede utilizar 400- 800mg/dosis una vez al día con flucitosina.  1200mg una vez al día  Oral: 400mg una vez al día durante 8 semanas  Oral: 200mg una vez al día durante al menos 12 meses  Oral: 400mg una vez al día durante 12 meses.				

PNA: edad postnatal



BNF Children<sup>26</sup> indica:

Indicaciones	Dosis
<b>Candidiasis de la mucosas</b>	
Neonatos < 2 semanas	IV, oral: 3–6mg/kg en el primer día, luego 3mg/kg cada 72 horas.
Neonatos 2 – 4 semanas	IV, oral: 3–6 mg/kg en el primer día, luego 3mg/kg cada 48 horas.
Niños de 1 mes a 12 años	IV, oral: 3–6mg/kg el primer día, luego 3mg/kg (máximo 100mg) por 7–14 días por candidiasis orofaríngea. Duración máxima 14 días. En pacientes con infecciones (esofagitis, candiduria, infecciones broncopulmonares no invasiva) la duración es 14-30 días.
Niños 12 – 18 años	50mg diario (100mg en infecciones inusualmente difíciles)
<b>Candidiasis vaginal</b>	
Niños menores de 16 años (después de la pubertad)	Dosis única de 150mg
Niño 16-18 años	Dosis única de 150mg
<b>Tinea</b>	
Tinea pedis, corporis, cruris, pitiriasis versicolor y candidiasis dérmica Niño 1-18 años	Oral: 3mg/kg (máx. 50mg) al día durante 2-4 semanas (hasta 6 semanas en tinea pedis); máx. duración de tratamiento de 6 semanas
Tinea capitis Niños 1-18 años	Oral: 6mg/kg (máx. 300mg) al día durante 2-4 semanas
<b>Infección por candidiasis (Incluyendo candidemia y candidiasis diseminada ) e infecciones criptococcal (incluyendo meningitis)</b>	
Neonatos < 2 semanas	IV, oral: 6–12mg/kg cada 72 horas, tratamiento continuo de acuerdo a la respuesta (meningitis criptococcal por lo menos 8 semanas)
Neonatos 2 – 4 semanas	IV, oral: 6–12mg/kg cada 48 horas, tratamiento continuo de acuerdo a la respuesta (meningitis criptococcal por lo menos 8 semanas)
Niños de 1 mes a 12 años	IV, oral: 6–12mg/kg (Dosis diaria máxima 800mg), tratamiento continuo de acuerdo a la respuesta (meningitis criptococcal por lo menos 8 semanas)
<b>Prevención de la recaída de Meningitis criptococcal en pacientes con infección por HIV después de completar la terapia primaria</b>	
Niños de 1 mes – 18 años	IV, oral: 6mg/kg diario (máximo 200mg).
<b>Prevención de infección de hongos en pacientes inmunocomprometidos</b>	
Neonatos < 2 semanas de acuerdo a la grado y duración de la neutropenia	IV, oral: 3–6mg/kg cada 72 horas
Neonatos 2 – 4 semanas de acuerdo a la grado y duración de la neutropenia	IV, oral: 3–6mg/kg cada 48 horas
Niños de 1 mes a 12 años de acuerdo a la grado y duración de la neutropenia	IV, oral: 3–12mg/kg diario (máximo 400mg); 12mg/kg (Dosis diaria máximo 400mg) en infecciones de alto riesgo como trasplante de médula ósea

La AHFS<sup>27</sup> Drug Information establece la siguiente dosificación pediátrica:

La dosis habitual de fluconazol en pacientes pediátricos oscila de 3 a 12mg/kg una vez al día. Dosis superiores a 600mg diarios no son recomendables. El fabricante afirma que una dosis de 3, 6, o 12mg/kg al día en pacientes pediátricos es equivalente a una dosis de 100, 200 o 400mg al día en los adultos, respectivamente.

<sup>26</sup> Fluconazol. British National Formulary (BNF) for pediatric. Medicines Complete. [Internet]. [Fecha de consulta: Setiembre 2014]. URL disponible en: <http://www.bnf.org/bnf/index.htm>.

<sup>27</sup> AHFS Drug Information. Fluconazol. [Internet]. [Fecha de consulta: octubre 2014]. URL disponible en: [https://www.medicinescomplete.com/mc/ahfs/current/a390002.htm?q=FLUCONAZOL&t=search&ss=text&p=1#\\_hit](https://www.medicinescomplete.com/mc/ahfs/current/a390002.htm?q=FLUCONAZOL&t=search&ss=text&p=1#_hit)



Dermatofitosis	
Tinea capitis en niños 1.5 – 16 años	Oral: 3–6mg/kg diario por 2-6 semanas
Tinea corporis o tinea cruris en niños	150mg una vez por semana por 2 – 6 semanas
Tinea pedis en niños	150mg una vez por semana por 2 – 6 semanas
Onicomycosis en niños	- 3-6mg/kg una vez por semana durante 12-16 semanas para infecciones de uña de mano o 3-6mg/kg una vez a la semana durante 18-26 semanas para infecciones de uñas de los pies. - 150mg una vez por semana durante 4-6 meses para infecciones de uña o 150mg una vez por semana durante 9-12 meses para las infecciones de uñas de los pies.
La pitiriasis (Tinea) versicolor en niños mayores de 11 años	Oral: - Una sola dosis de 400mg. - 150mg una semanal por 4 semanas
Prevención de la infección de candida en receptores de trasplante de células madre hematopoyéticas. Niños 6 meses a 13 años	IV, oral: 3-6mg/kg (máximo 600mg al día)

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS)<sup>28</sup> indica:

#### Niños mayores de 4 semanas de edad:

- Candidiasis de las mucosas es de 3mg/kg/día. Puede utilizarse una dosis de inicio de 6mg/kg el primer día, para alcanzar de forma más rápida el equilibrio estacionario.
- Candidiasis sistémicas e infecciones criptocócicas, la dosis recomendada es de 6 a 12mg/kg/día, dependiendo de la gravedad de la enfermedad.
- Prevención de infecciones fúngicas en pacientes inmunocomprometidos considerados de riesgo debido a la aparición de neutropenia post-quimioterapia citotóxica o radioterapia, la dosis debe ser de 3 a 12mg/kg/día dependiendo del grado y duración de la neutropenia inducida. No debe sobrepasarse la dosis máxima diaria de 400mg al día.

#### Niños de 4 semanas de edad o menores:

- Los neonatos excretan el fluconazol lentamente. En las primeras dos semanas de vida deben utilizarse las mismas dosis que en niños mayores, pero administradas cada 72 horas. En las semanas tercera y cuarta de vida la misma dosis debe administrarse cada 48 horas.
- No debe sobrepasarse la dosis máxima de 12mg/kg cada 72 horas durante las 2 primeras semanas de vida. En niños que tengan entre 3 y 4 semanas de vida, no debe sobrepasarse la dosis de 12mg/kg cada 48 horas.

Yamreudeewong, et al.,<sup>29</sup> realizaron un estudio de fluconazol en un preparado extemporáneo de líquido oral. La formulación líquida acuosa de fluconazol se prepara reconstituyendo el polvo triturado de tabletas de 100mg con agua desionizada; la concentración de fluconazol fue de 1mg/mL. En la que concluyeron que el fluconazol 1mg/mL de preparado extemporáneo de líquido oral se mantuvo estable en 4°C, 23°C y

<sup>28</sup> Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). DIFLUCAN [En línea]. [Fecha de consulta: agosto 2014]. URL disponible en: <http://www.aemps.gob.es/>.

<sup>29</sup> Yamreudeewong W, Lopez A, Rappaport H. Stability of fluconazole in an extemporaneously prepared oral liquid. Am J Hosp Pharm. 1993 Nov;50(11):2366-7.



45°C durante un máximo de 15 días. También se podría utilizar fluconazol líquido oral de presentación 50mg/5mL.

## V. Resumen de la evidencia comparativa en eficacia/efectividad

Se realizó una búsqueda en PubMed, TripDatabase para la revisión de *Cryptococcus*

Yuanjie y col.<sup>30</sup> revisaron retrospectivamente las características clínicas, tratamiento y evolución de la meningitis criptocócica en 11 niños inmunocompetentes que asistieron al Hospital Changzheng entre los años 1998 y 2007. Las características de los pacientes se describen en la Tabla siguiente:

**Table 1** Clinical characteristics of immunocompetent children with cryptococcal meningitis.

No. patients	11
Median age (range) (years)	7.25 (2–15)
Sex (M/F)	7/4
Median duration of illness prior to admission (range) (days)	99 (14–365)
Pigeon droppings contact history	3

Todos los pacientes recibieron amfotericina B o AmB liposomal con 5-flucitosina durante al menos 6 semanas seguido de fluconazol o itraconazol como tratamiento de consolidación durante al menos 12 semanas. 09 pacientes se curaron micológicamente; sin embargo, las secuelas del daño visual se mostraron en un paciente. Los resultados se muestran en la Tabla siguiente:

**Table 3** Treatment and outcome of immunocompetent children with cryptococcal meningitis.

	Sex/age (years)	Time to diagnosis (days)	Induction treatment	Consolidation treatment	Outcome
1	M/4	78	AmB 0.5 mg kg <sup>-1</sup> day <sup>-1</sup> + 5-FC 100 mg kg <sup>-1</sup> day <sup>-1</sup> i.v. × 10 weeks <sup>1,2,3</sup>	FCZ 100 mg day <sup>-1</sup> × 12 weeks	Cured
2	M/7	126	FCZ 200 mg day <sup>-1</sup> + 5-FC 100 mg kg <sup>-1</sup> day <sup>-1</sup> i.v. × 1 weeks	None	Died
3	F/5	61	AmB 0.5 mg kg <sup>-1</sup> day <sup>-1</sup> + 5-FC 100 mg kg <sup>-1</sup> day <sup>-1</sup> i.v. × 12 weeks <sup>1,2</sup>	ITZ 200 mg day <sup>-1</sup> × 20 weeks	Cured
4	M/4	75	AmB 0.5 mg kg <sup>-1</sup> day <sup>-1</sup> + 5-FC 100 mg kg <sup>-1</sup> day <sup>-1</sup> i.v. × 8 weeks <sup>1,2</sup>	FCZ 100 mg day <sup>-1</sup> × 16 weeks	Cured
5	F/12	365	AmB liposome 2 mg kg <sup>-1</sup> day <sup>-1</sup> + 5-FC 100 mg kg <sup>-1</sup> day <sup>-1</sup> i.v. × 12 days	None	Died
6	M/13	233	AmB 0.6 mg kg <sup>-1</sup> day <sup>-1</sup> + 5-FC 100 mg kg <sup>-1</sup> day <sup>-1</sup> i.v. × 6 weeks <sup>1,2,3</sup>	ITZ 200 mg day <sup>-1</sup> × 16 weeks	Visual damage
7	M/3	38	AmB liposome 2 mg kg <sup>-1</sup> day <sup>-1</sup> + 5-FC 100 mg kg <sup>-1</sup> day <sup>-1</sup> i.v. × 8 weeks	FCZ 100 mg day <sup>-1</sup> × 12 weeks	Cured
8	F/5	29	AmB 0.5 mg kg <sup>-1</sup> day <sup>-1</sup> + 5-FC 100 mg kg <sup>-1</sup> day <sup>-1</sup> i.v. × 8 weeks <sup>1</sup>	FCZ 100 mg day <sup>-1</sup> × 18 weeks	Cured
9	M/8	48	AmB 0.5 mg kg <sup>-1</sup> day <sup>-1</sup> + 5-FC 100 mg kg <sup>-1</sup> day <sup>-1</sup> i.v. × 8 weeks <sup>1,2</sup>	ITZ 200 mg day <sup>-1</sup> × 24 weeks	Cured
10	F/15	22	AmB 0.5 mg kg <sup>-1</sup> day <sup>-1</sup> + 5-FC 100 mg kg <sup>-1</sup> day <sup>-1</sup> i.v. × 8 weeks <sup>1,2,3</sup>	FCZ 200 mg day <sup>-1</sup> × 24 weeks	Cured
11	M/4	14	AmB liposome 2 mg kg <sup>-1</sup> day <sup>-1</sup> + 5-FC 100 mg kg <sup>-1</sup> day <sup>-1</sup> i.v. × 8 weeks	FCZ 100 mg day <sup>-1</sup> × 16 weeks	Cured

AmB, amphotericin B; FCZ, fluconazole.

<sup>1</sup>Intravenous AmB was used in a step-wise increasing dosing regimen.

<sup>2</sup>AmB intrathecal injection was conducted twice a week during induction therapy.

<sup>3</sup>Patients received CSF drainage due to uncontrollable high pressure.

<sup>30</sup> Yuanjie Z, Jianghan Ch, Nan X, Xiaojun W, Hai W, Wanqing L y col. Cryptococcal meningitis in immunocompetent children. *Mycoses*. 2012 Mar;55(2):168-71.



Se realizó una búsqueda para las indicaciones que no están autorizadas en la FDA, EMA, en PubMed, TripDatabase, EBSCOhost.

La Onicomiosis en los niños, debido a la baja prevalencia se sabe poco acerca de la eficacia y seguridad de antifúngicos sistémicos en esta población. En el 2012 se realizó la búsqueda en la bases de datos de PubMed y EMBASE en relación al uso de antifúngicos sistémicos para la onicomiosis en niños (<18 años) que se publicaron de 1976-2011. Los estudios incluidos fueron 26 de 198 publicaciones: 05 ensayos clínicos, 03 estudios retrospectivos y 18 casos reportes. Las uñas se han tratado con diversos regímenes de dosificación de antifúngicos sistémicos orales con o sin tratamiento tópico. El agrupamiento de la tasa de eliminación por completo con los antifúngicos sistémicos solo fueron: itraconazol 82.7% (48/58), terbinafina 78.8% (41/52), fluconazol 66.7% (4/6) y griseofulvina 6.3% (1/16). El agrupamiento de los datos de eficacia para los que se administraron por vía oral que tuvieron una completa cura fueron 70.8% (107/151) en comparación con 80.0% (16/20) con terapia combinada.<sup>31</sup>

### Tratamiento sistémico por vía oral

Drug Group	Study [Type]	Treatment Regimen	Sample Size, n	Age, years	Weight, kg	Nails	Clinical Presentation	Organism	Efficacy of Treatment
Itraconazole pulse (capsules)	Heikkila and Stubb 2002 [RA]	Mean dose of 4 mg/kg/d for 2-4 mos	16	N/A	N/A	Unspecified	DSO	<i>T. rubrum</i>	12/16 complete cure
	Tay 2001 [CR]	50 mg/d for 3 mos	1	3	14	FN	N/A	<i>C. parapsilosis</i>	Clinical cure
	Tosti 1997 [CR]	200 mg/d for 2 mos	2	6,11	32,43	FN/TN	N/A	<i>C. albicans</i>	2/2 complete cure
	Baran 1997 [CR]	200 mg/d for at least 2 mos*	1	12	N/A	FN	PSO	<i>C. albicans</i>	Repeated cures and relapses = 0/1 complete cure
	Romano 2005 [RA]	200 mg twice daily for 1 wk/mo for 3 mos	2	14,16	N/A	TN	DSO	<i>T. rubrum</i> (n = 1) <i>Epidermophyton floccosum</i> (n = 1)	1/2 complete cure
Itraconazole pulse (oral solution)	Heikkila and Stubb 2002 [RA]	Mean dose of 7 mg/kg/d, pulse for 2-4 mos	11	N/A	N/A	Unspecified	DSO	<i>T. rubrum</i>	7/11 complete cure
	Huang and Paller 2000 [RA]	~5 mg/kg/d <sup>1</sup> for 1 wk/mo for 3 (n = 8), 4 (n = 6) or 5 (n = 3) mos	17	3-14 mean ± SD 8.5 ± 3.3	N/A	TN (n = 15), TN/FN (n = 2)	N/A	Unidentified dermatophytes	16/17 clinical cure
	Gupta 1997 [CR]	200 mg twice daily for 1 wk/mo for 3 mos	4	13-16 mean ± SD 15.0 ± 1.4	50-59	FN (n = 1), TN (n = 2), FN/TN (n = 1)	DSO	<i>T. rubrum</i> (n = 3) Unspecified (n = 1)	3/4 complete cure
	Gupta 1998 [CR]	3 mg/kg/d for 1 wk/mo for 2 mos	2	10,16	35,48	FN	N/A	<i>T. rubrum</i> (n = 1) <i>T. soudanese</i> (n = 1)	2/2 complete cure
Griseofulvin daily	Heikkila and Stubb 2002 [RA]	Mean dose of 10 mg/kg/d for 3-12 mos	10	N/A	N/A	Unspecified	DSO	<i>T. rubrum</i>	1/10 complete cure
	Goulden and Goodfield 1995 [CR]	250 mg/d for 12 mos	3	5-13 mean ± SD 8.7 ± 4.0	N/A	TN (n = 2), Unspecified (n = 1)	N/A	<i>T. rubrum</i> (n = 2) Unspecified (n = 1)	0/3 complete cure
	Jacobs 1986 [CR]	250 mg/d for 2-3 mos	2	2-3	N/A	TN (n = 1), FN (n = 1)	N/A	<i>T. rubrum</i>	Clinical improvement = 0/2 complete cure
	Shmunis 1976 [CR]	175 mg/d for 12 mos	1	2	N/A	TN/FN	N/A	<i>T. rubrum</i>	Clinical improvement = 0/1 complete cure
Fluconazole Daily	Romano 2005 [RA]	50-100 mg/d for 40-56 days	2	12,16	N/A	FN	DSO (n = 1) Unspecified (n = 1)	<i>C. albicans</i>	2/2 complete cure
	Weekly	Gianni 1999 [CR] Assaf 1996 [CT]	1 1	17 17	N/A N/A	FN/TN TN	PSO N/A	<i>T. rubrum</i> Not identified	1/1 complete cure 1/1 clinical cure

<sup>31</sup> Gupta A, Paquet M. Systemic Antifungals to Treat Onychomycosis in Children: A Systematic Review. Pediatric Dermatology Vol. 30 No. 3 294-302, 2013.

## VI. Resumen de la evidencia comparativa en seguridad

Egunsola O. et al.<sup>32</sup> realizaron una revisión sistemática para determinar la seguridad de fluconazol en neonatos y otro grupo de edad pediátrica para identificar los eventos adversos e interacciones de la drogas con el tratamiento. En el estudio se seleccionaron 90 estudios que cumplieron criterios de selección. El fluconazol se usó para profilaxis o terapéuticamente. La dosis profiláctica mediana fue de 3mg/kg/día [rango intercuartil (IQR) 3-6mg/kg/día] durante un período con una mediana 42 días (IQR 1.57 a 42 días), la mediana de dosificación terapéutica administrada fue de 6mg/kg/día (IQR 5-6mg/kg/día) durante una duración media de 42 días (IQR de 14 a 67 días). Las indicaciones terapéuticas fueron candidiasis invasiva, tinea capitis, meningitis fúngica, infección del tracto urinario y otras infecciones micóticas. La duración del tratamiento varió entre un día a 9 años. Las vías de administración más comunes fueron oral (30%), IV (23%) y ambos (28%).

Reportes de eventos adversos de 35 estudios

Adverse events	Preterm neonates only	Term and preterm neonates	Infancy–adolescence	Others <sup>a</sup>	Total
Conjugated bilirubin	231	4	1	–	236
↑Liver enzymes	55	13	47	16	131
Respiratory infection <sup>b</sup>	–	–	100	–	100
GIT symptoms <sup>c</sup>	–	–	55	–	55
Headache	–	–	24	–	24
Vomiting	–	1	20	1	22
Abdominal pain	–	–	18	–	18
Other skin conditions	–	–	21	–	21
Rash/urticarial	–	–	19	–	19
Diarrhoea	–	–	16	1	17
Nausea	–	–	10	–	10
Eosinophilia	–	6	1	1	8
Altered renal function	–	3	4	–	7
Electrolyte derangement	2	–	–	–	2
Pruritus	–	–	6	–	6
Thrombocytopenia	5	–	–	–	5
Anaemia	–	2	–	–	2
Others	–	–	109	2	111
Total	293	29	451	21	794

En 35 estudios reportaron 794 eventos adversos. La hepatotoxicidad fue el evento adverso más común en todos los grupos de edad seguidos de los respiratorios y gastrointestinales.

<sup>32</sup> Egunsola O, Adefurin A, Fakis A, Aigrain J, Choonara I, Sammons H. Safety of fluconazole in paediatrics: a systematic review. *Eur J Clin Pharmacol* (2013) 69:1211–1221



Up ToDate. Drug information<sup>33</sup>, menciona las siguientes reacciones adversas:

Cardiovascular: Angioedema (raros)

Sistema nervioso central: mareos, dolor de cabeza

Dermatológicas: rash

Gastrointestinal: dolor abdominal, diarrea, disgeusia, dispepsia, náuseas, vómitos

Hepática: aumento (fosfatasa alcalina, ALT y AST), insuficiencia hepática (rara), hepatitis e ictericia

Varios: reacciones anafilácticas (raro).

El Centro Nacional de Farmacovigilancia ha reportado 3 casos de reacciones adversas que se detallan en la siguiente Tabla:<sup>34</sup>

Año	Región	Edad	Sexo	Dosis y vía	Reacción adversa
2009	Lima	1	Femenino	12/mg/kg/día x vía EV	Desenlace fatal
2012	Lima	2	Masculino	---	Erupción maculopapular
2013	Lima	16	Femenino	150mg/día x vía oral	Vómitos

## VII. Resumen de la evidencia comparativa en costo

- Costo del Tratamiento:

Medicamento	Dosis Diaria (6mg/kg/día)	Duración de Tratamiento (días)	Costo unitario (S/.)	Número de tabletas para el tratamiento	Costo del Tratamiento (S/.)
Fluconazol 50mg tableta	48mg*	14	0.16 <sup>35</sup>	14	2.24
Fluconazol 150mg tableta	48mg*	14	0.16 <sup>36</sup>	5	0.70
					<b>-1.54</b>

\* Peso: 8kg

- Consumo de Fluconazol 50mg tableta (Ministerio de Salud)

INFORMACION DE PRODUCTOS DESDE ENERO 2012 HASTA EL MES DE JULIO 2014		
FLUCONAZOL 50mg TABLETA		
DIRESA	CONSUMO TOTAL DE ENE12 A JUL14	STOCK FINAL A JUL14
CAJAMARCA	150	1070
MADRE DE DIOS (PTO.MALDONADO)	15656	118708
<b>Total general</b>	<b>15806</b>	<b>119778</b>
FUENTE: PRODUCTOS DE ICI SISMED REPORTADA A NIVEL NACIONAL Y PRESTADORES DE SALUD DE RENAES		

<sup>33</sup> Up ToDate. Fluconazole pediatric Drug information. Fecha de acceso jul 2014. Disponible en [http://www.uptodate.com/contents/fluconazole-pediatric-drug-information?source=search\\_result&sea](http://www.uptodate.com/contents/fluconazole-pediatric-drug-information?source=search_result&sea).

<sup>34</sup> Base de datos VigiFlow - Uppsala Monitoring Centre de la OMS Fluconazol. Centro Nacional de Farmacovigilancia Perú.

<sup>35</sup> DIGEMID. FUENTE: Productos de ICI SISMED reportada a nivel nacional y prestadores de salud de RENAES.

<sup>36</sup> DIGEMID. FUENTE: Productos de ICI SISMED reportada a nivel nacional y prestadores de salud de RENAES.



## - Consumo de Fluconazol 150mg tableta (Ministerio de Salud)

INFORMACION DE PRODUCTOS DESDE ENERO 2012 HASTA EL MES DE JULIO 2014		
FLUCONAZOL 150mg CAPSULA		
DIRESA	CONSUMO TOTAL DE ENE12 A JUL14	STOCK FINAL A JUL14
AMAZONAS	251431	1152574
ANCASH	348677	1238975
APURIMAC	77946	543961
AREQUIPA	151956	817909
AYACUCHO	274317	980721
CAJAMARCA	359340	1783839
CALLAO (LIMA I)	609312	7481156
CUSCO	346470	1361266
HUANCAVELICA	47863	239088
HUANUCO	492184	1656853
ICA	219832	1102199
JUNIN	741132	3602225
LA LIBERTAD	402008	1885637
LAMBAYEQUE	87035	483780
LIMA REGION	1169783	3658871
LIMA CIUDAD (LIMA V)	2325790	6750856
LIMA ESTE (LIMA IV)	876046	3254608
LIMA SUR (LIMA II)	1037025	2431160
LORETO	387862	832113
MADRE DE DIOS (PTO.MALDONADO)	121239	1062913
MOQUEGUA	38492	336604
PASCO	129434	754704
PIURA	137333	894606
PUNO	43603	345342
SAN MARTIN	627551	1585298
TACNA	77447	486957
TUMBES	79076	212294
UCAYALI	104083	393256
<b>Total general</b>	<b>11564267</b>	<b>47329765</b>

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

**VIII. Resumen de estatus regulatorio**

Fluconazol 50mg cápsula, 50mg/5mL liquido oral están considerados en la 4° Lista Modelo de Medicamentos Esenciales para niños de la Organización Mundial de la Salud<sup>37</sup>.

En el Perú el Fluconazol está indicado para: candidiasis orofaríngea, candidiasis esofágica, infecciones sistémicas por candida, meningitis criptocócicas<sup>38</sup>.

<sup>37</sup> 4° Lista Modelo de Medicamentos Esenciales para niños de la Organización Mundial de la Salud.2013. Fecha de acceso setiembre 2014. Disponible en file:

[http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/4th\\_EMLc\\_FINAL\\_web\\_8Jul13.pdf](http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/4th_EMLc_FINAL_web_8Jul13.pdf)

<sup>38</sup> Sistema Integrado de la Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas. SI-DIGEMID



La Food and Drug Administration (FDA) y la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) establecen las siguientes indicaciones para Fluconazol: candidiasis de las mucosas, candidiasis sistémica y de infecciones criptocócicas, candidiasis esofágicas, prevención de las infecciones fúngicas en pacientes inmunocomprometidos<sup>39,40</sup>.

En el British National Formulary (BNF) mencionan que el fluconazol no está autorizado para infecciones de tinea, candidiasis vaginal en niñas menores de 16 años y prevención de la recaída de la meningitis criptocócica en pacientes con SIDA, después que el paciente reciba un curso completo de terapia primaria<sup>41</sup>.

## **IX. Conclusiones**

Basado en la revisión y análisis de la evidencia científica del medicamento Fluconazol 50mg tableta, el Equipo Técnico acuerda incluirlo en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME), debido a la conveniencia de uso para el manejo de dosificaciones en la población pediátrica.

<sup>39</sup> Food and Drug Administration (FDA). DIFLUCAN® (FLUCONAZOLE) [En línea]. [Fecha de consulta: setiembre 2014]. URL disponible en: <http://www.accessdata.fda.gov>.

<sup>40</sup> Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). DIFLUCAN [En línea]. [Fecha de consulta: agosto 2014]. URL disponible en: <http://www.aemps.gob.es/>.

<sup>41</sup> Fluconazol. British National Formulary (BNF) for pediatric. Medicines Complete. [Internet]. [Fecha de consulta: Setiembre 2014]. URL disponible en: <http://www.bnf.org/bnf/index.htm>.