



PERÚ

Ministerio  
de Salud

Viceministerio  
de Salud Pública

Dirección General  
de Medicamentos,  
Insumos y Drogas

# EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA

REVISIÓN RÁPIDA N° 06-2021

## Amfotericina B liposomal 50 mg/10 mL inyectable

TRATAMIENTO DE ASPERGILOSIS INVASIVA EN PACIENTES  
ADULTOS CON REACCION ADVERSA A VORICONAZOL Y  
AMFOTERICINA B DEOXICOLATO

(Proceso de actualización del Petitorio Nacional Único de Medicamentos  
Esenciales-PNUME)

Lima, Abril del 2021

*Dirección de Farmacovigilancia, Acceso y Uso - **DFAU***  
*Unidad Funcional de Uso Racional de Medicamentos - **UFURM***



## Ministerio de Salud (MINSA). Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas

Carmen Ponce Fernández

Directora General de la Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas DIGEMID

Maruja Crisante Núñez

Directora Ejecutiva de la Dirección de Farmacovigilancia, Acceso y Uso - DFAU

Jenner Iván Solís Ricra

Jefe de la Unidad Funcional de Uso Racional de Medicamentos – UFURM

### Equipo Técnico Decisor - PNUME:

Representantes de la Dirección General de Intervenciones Estratégicas en Salud Pública (DGIESP), el Seguro Integral de Salud (SIS), el Seguro Social de Salud (ESSALUD), de la Superintendencia Nacional de Salud (SUSALUD), del Ministerio de Defensa (MINDEF), del Ministerio del Interior (MININTER) y la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID).

### Equipo Técnico Facilitador:

Área de Selección y Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

### Fuente de financiación:

Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas-MINSA, en el marco del Plan Operativo Institucional del Pliego 011-Ministerio de Salud.

### Conflicto de intereses:

Los participantes en la elaboración de este documento declaran, que no existe ningún conflicto de interés invalidante de tipo financiero, intelectual, de pertenencia o familiar que afecte el desarrollo de la evaluación de la tecnología.

### Citación:

Este documento deberá citarse de la siguiente manera:

DIGEMID-MINSA. Amfotericina B liposomal 50 mg/10 mL inyectable para el tratamiento de aspergilosis invasiva en pacientes adultos con reacción adversa a voriconazol y amfotericina B deoxicolato. Evaluación de tecnología sanitaria. Revisión rápida N° 06-2021. Lima, Perú. Abril de 2021.

### Correspondencia:

Para enviar sus comentarios sobre esta evaluación, escriba a: [eurm.digemid@minsa.gob.pe](mailto:eurm.digemid@minsa.gob.pe)

Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas – DIGEMID  
Dirección de Farmacovigilancia, Acceso y Uso-DFAU  
Av. Parque de las Leyendas N°240.  
Torre B Of. 803 - Urbanización Pando  
San Miguel. Lima 32, Perú  
[www.digemid.minsa.gob.pe](http://www.digemid.minsa.gob.pe)



## TABLA DE CONTENIDO

<b>I. ANTECEDENTES</b>	5
<b>II. DATOS DE LA SOLICITUD</b>	5
<b>III. DATOS DEL MEDICAMENTO</b>	5
<b>IV. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN</b>	5
a. PREGUNTA CLÍNICA	5
b. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN	6
<b>V. INFORMACIÓN QUE SOPORTE LA RELEVANCIA PARA LA SALUD PÚBLICA</b>	7
5.1 EPIDEMIOLOGÍA	7
5.2 TERAPIA	8
5.3 DESCRIPCIÓN DEL MEDICAMENTO	8
a. FARMACODINAMIA	9
b. FARMACOCINÉTICA	9
c. POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN	10
<b>VI. TRATAMIENTO</b>	10
a. SUMARIOS	10
b. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA	12
<b>VII. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN EFICACIA/EFFECTIVIDAD</b>	16
<b>VIII. RESUMEN DE LA EVIDENCIA EN SEGURIDAD</b>	16
a. SUMARIOS	16
b. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA	18
c. FDA	18
d. VIGIACCESS	20
e. EUDROVIGILANCIA	21
<b>IX. RESUMEN DE LA EVIDENCIA DE COSTOS</b>	21
<b>X. INFORMACIÓN DE CONSUMO</b>	22



<b>XI. RESUMEN DEL ESTATUS REGULATORIO</b>	22
<b>a. AGENCIAS REGULADORAS</b>	22
<b>b. LISTA MODELO DE MEDICAMENTOS ESENCIALES DE LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD</b>	23
<b>XII. RESUMEN</b>	24
<b>XIII. CONCLUSIONES</b>	24



## I. ANTECEDENTES

Solicitud presentada por el Instituto Nacional de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETS), del Seguro Social de Salud (EsSalud) a la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID), en relación a la inclusión del medicamento Amfotericina liposomal 50 mg/10 mL inyectable al Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales, para el tratamiento de aspergilosis invasiva en pacientes adultos con reacción adversa a voriconazol y amfotericina B deoxicolato.

## II. DATOS DE LA SOLICITUD

<b>Medicamento solicitado:</b>	Amfotericina liposomal 50 mg/10 mL inyectable
<b>Indicación específica:</b>	Tratamiento de aspergilosis invasiva en pacientes adultos con reacción adversa a voriconazol y amfotericina B deoxicolato
<b>Institución que lo solicita:</b>	Instituto Nacional de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETS) - EsSalud
<b>Número de casos anuales:</b>	747 casos

## III. DATOS DEL MEDICAMENTO

<b>Denominación Común Internacional:</b>	Amfotericina B
<b>Formulación</b>	Amfotericina B (como liposomal) 50 mg inyectable
<b>Verificación de Registro Sanitario<sup>1</sup>:</b>	02 registros sanitarios vigentes
<b>Alternativas en el PNUME<sup>2</sup>:</b>	Amfotericina B (como deoxicolato) 50 mg inyectable

## IV. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN

### a. PREGUNTA CLÍNICA

¿Será amfotericina B liposomal inyectable más eficaz, efectiva y segura que amfotericina B deoxicolato presente en el PNUME, para el manejo de pacientes adultos con aspergilosis invasiva y reacción adversa a voriconazol y amfotericina B deoxicolato?

<sup>1</sup> Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas del Ministerio de Salud. Registro de Productos Farmacéuticos [Internet]. 2019 [citado Feb 2021]. Disponible en: <http://www.digemid.minsa.gob.pe/ProductosFarmaceuticos/principal/pages/Default.aspx>

<sup>2</sup> Ministerio de Salud. Resolución Ministerial N° 1361-2018-MINSA. Documento Técnico: "Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales para el Sector Salud" Perú 2018 [Internet]. Lima: Ministerio de Salud; 2018 [citado Feb 2021]. Disponible en: [http://www.digemid.minsa.gob.pe/UpLoad/UpLoaded/PDF/Normatividad/2018/RM\\_1361-2018.pdf](http://www.digemid.minsa.gob.pe/UpLoad/UpLoaded/PDF/Normatividad/2018/RM_1361-2018.pdf)

## b. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN

### Tipos de estudios:

La estrategia de búsqueda sistemática de información científica para el desarrollo del presente informe se realizó siguiendo las recomendaciones de la Pirámide jerárquica de la evidencia propuesta por Haynes<sup>3</sup> y se consideró los siguientes estudios:

- Sumarios y guías de práctica clínica.
- Revisiones sistemáticas y/o meta-análisis.
- Ensayos Controlados Aleatorizados (ECA)
- Estudios Observacionales (cohortes, caso y control, descriptivos)

### Fuentes de información:

- De acceso libre
  - Bases de datos: TripDataBase, Pubmed, Medscape, Medline, The Cochrane Library, ICI SISMED, SEACE, Observatorio Peruano de Productos Farmacéuticos, Registro Sanitario de productos farmacéuticos de la DIGEMID.
  - Páginas web de la Organización Mundial de la Salud, Organización Panamericana de la Salud, Agencias Reguladoras de Países de Alta Vigilancia Sanitaria, NICE, SIGN y otras páginas (colegios, sociedades, asociaciones, revistas médicas)
  - Bases de datos de acceso institucional del Centro Nacional de Documentación e Información de Medicamentos (CENADIM-DIGEMID): DynaMed, UpToDate, BestPractice.

### Términos de Búsqueda:

<b>P</b>	Pacientes adultos con aspergilosis invasiva y reacción adversa a voriconazol y amfotericina b deoxicolato
<b>I</b>	Amfotericina B liposomal
<b>C</b>	Amfotericina B deoxicolato
<b>O</b>	Eventos adversos, calidad de vida, discapacidad, sobrevida global, respuesta clínica, respuesta microbiológica.

Considerando la pregunta PICO se construyó una estrategia de búsqueda. Sin restricciones en el idioma y publicados en los últimos 10 años. A continuación, se detalla la estrategia de búsqueda realizada hasta 09 de febrero de 2021:

Base de datos	Estrategia/Término de búsqueda	Resultado respuesta pregunta clínica
PUBMED	<b>Árbol de búsqueda</b> ("aspergilosis"[Mesh] OR "invasive aspergillosis" OR "invasive fungal diseases") AND ("salvage therapy" [Mesh] OR "antifungal therapy" OR "salvage treatment" OR "salvage regimens" OR "failure" OR "resistance" OR "resistant" OR "intolerant" OR "intolerance" OR "refractory" OR "relapse" OR "refractoriness" OR "toxicity" OR "nephrotoxicity" OR "adverse events") AND ("amphotericin B" [Mesh] OR "amphotericin B deoxycholate" OR "deoxycholic acid" OR "liposomal amphotericin	<b>MET/RS: 00</b> <b>ECA: 01</b>

<sup>3</sup> Alper BS, Haynes RB. EBHC pyramid 5.0 for accessing preappraised evidence and guidance. Evid Based Med. 2016; 21(4):123-5



	<p>B"[Supplementary Concept] OR "liposomal" OR "antifungal drugs" OR "antifungal agents/therapeutic use" OR "azoles/therapeutic use")</p> <p><b>Fecha de búsqueda:</b> 15 de febrero 2021 Resultados totales: 1883</p> <p><u>Filtros:</u> Últimos 10 años: 816 Meta-Analysis / Systematic Reviews: 16 Randomized Controlled Trial: 17</p>	
--	---	--

## V. INFORMACIÓN QUE SOPORTE LA RELEVANCIA PARA LA SALUD PÚBLICA

La aspergilosis invasiva (AI) se refiere a la infección por especies de *Aspergillus*, un grupo de hongos filamentosos endémicos en todo el mundo. Las especies de *Aspergillus* se encuentran normalmente en el suelo y en la materia en descomposición. Numerosas especies pueden causar enfermedades en los seres humanos. *Aspergillus fumigatus* es el más común y *A. flavus*, *A. niger* y *A. terreus* también causan un número significativo de infecciones<sup>4</sup>.

Históricamente, los mayores riesgos de infecciones invasivas se han observado en casos graves, como pacientes inmunosuprimidos, en particular los receptores de trasplante alogénico de células hematopoyéticas (TCH), receptores de trasplante de órganos sólidos (especialmente pulmón, corazón-pulmón e hígado) y pacientes que experimentan neutropenia prolongada. Los datos sugieren que la aspergilosis invasiva también puede ocurrir en huéspedes menos inmunosuprimidos en el entorno de la unidad de cuidados intensivos, particularmente aquellos con enfermedad pulmonar obstructiva crónica subyacente (EPOC) que reciben tratamiento con glucocorticoides. La naturaleza de la inmunosupresión (el grado, la duración y el tipo de inmunodeficiencia) influye en la patogenia de la enfermedad<sup>5</sup>.

Las complicaciones incluyen hemoptisis, invasión vascular e infección diseminada. La mortalidad puede superar el 60% en pacientes de alto riesgo, como los receptores de trasplantes alogénicos de células madre.

### 5.1 EPIDEMIOLOGÍA

La frecuencia de la aspergilosis invasiva (AI) refleja estados de enfermedad y tratamientos que resultan en neutropenia e inmunosupresión prolongadas. Se estima que la aspergilosis invasiva ocurre en el 5-13% de los receptores de trasplantes de médula ósea, el 5-25% de los pacientes que han recibido trasplantes de corazón o pulmón y el 10-20% de los pacientes que reciben quimioterapia intensiva para la leucemia. Aunque se ha descrito en individuos inmunocompetentes, la aspergilosis invasiva es sumamente infrecuente en esta población<sup>6</sup>.

La incidencia anual de aspergilosis invasiva parece estar aumentando en Estados Unidos, la incidencia global de aspergilosis invasiva 2.4 por 100.000 pacientes en Utah e Idaho, Estados Unidos entre 2006 y 2015<sup>4</sup>.

<sup>4</sup> DynaMed [Internet]. Cryptococcal Meningitis; [last: updated 27 set 2019, cited place 12 de marzo de 2021]. Available from <https://www.dynamed.com>

<sup>5</sup> Kauffman C. UpToDate® Epidemiology and clinical manifestations of invasive aspergillosis. Fecha de actualización: Enero 2021. [Internet]. [En línea]. [Fecha de consulta: 9 de febrero de 2021]. URL disponible en: <http://www.uptodate.com/>

<sup>6</sup> Harman E. Medscape. Aspergillosis. Fecha de actualización: 24 setiembre de 2020. [Internet]. [En línea]. [Fecha de consulta: 9 de febrero de 2021]. URL disponible en: <https://emedicine.medscape.com/article/296052-treatment>



En el Perú, se ha producido en las últimas décadas un incremento significativo de AI. Aun cuando han aumentado las opciones terapéuticas, las tasas de mortalidad se mantienen elevadas. Las especies de *aspergillus* de la sección *Fumigati* han presentado patrones variables de sensibilidad a los antifúngicos que incluyen resistencia intrínseca y sensibilidades reducidas. Actualmente, no se dispone de estudios sobre la identificación molecular de las especies de *Aspergillus* que vienen afectando a la población peruana, por lo que, no se puede establecer un esquema terapéutico adecuado ni un programa apropiado de control y vigilancia epidemiológica<sup>7</sup>.

## 5.2 TERAPIA

El tratamiento eficaz de la aspergilosis invasiva incluye estrategias para optimizar la prevención, el diagnóstico oportuno, el tratamiento antimicótico temprano y, en algunos casos, la inmunomodulación y la cirugía<sup>8</sup>.

El tratamiento antimicótico puede ser definitivo, empírico o preventivo.<sup>9</sup>

- El tratamiento definitivo se proporciona en un contexto diagnóstico confirmado o probable.
- El tratamiento empírico se da en caso de sospecha diagnóstica en un paciente de alto riesgo con características clínicas sugestivas de la infección sin confirmación adicional (p. ej., radiología, serología).
- El tratamiento preventivo se proporciona en caso de elevada sospecha de aspergilosis invasiva en un paciente de alto riesgo con características clínicas sugerentes y presencia de evidencia adicional (p. ej., exploración por tomografía computarizada (TC) sugerente y/o biomarcadores positivos).

En la actualidad, el voriconazol se considera el fármaco de elección para la aspergilosis invasiva debido a una mejor tolerancia y una mejor supervivencia en comparación con la amfotericina B convencional. Las formulaciones lipídicas de posaconazol o amfotericina B pueden considerarse como terapia empírica en pacientes críticos; así mismo la caspofungina también ha sido aprobada para el tratamiento de la aspergilosis invasiva en pacientes que no pueden tolerar o son resistentes a otras terapias<sup>8</sup>.

La terapia de combinación inicial generalmente no está indicada y debe reservarse para los fracasos del tratamiento. La terapia antimicótica combinada a veces se usa para pacientes cuya enfermedad progresa mientras reciben terapia con un solo fármaco. Sin embargo, la terapia concomitante con antifúngicos azoles y amfotericina es controvertida porque los antifúngicos azoles reducen los sitios de unión de la amfotericina y, por lo tanto, pueden disminuir su eficacia, en cualquier paciente que haya recibido tratamiento previo con un antifúngico azólico, incluidos voriconazol, itraconazol, fluconazol o ketoconazol<sup>8</sup>.

## 5.3 DESCRIPCIÓN DEL MEDICAMENTO<sup>10</sup>

Grupo farmacoterapéutico: antimicóticos para uso sistémico, antibióticos

<sup>7</sup> Béjar V, Villanueva F, et al. Identificación molecular de *Aspergillus fumigatus* aislados de pacientes con aspergilosis invasiva. [Internet]. [En línea]. Rev. Peru. Med. Exp. Salud Pública vol.36 no.1 Lima ene./mar. 2019. [Fecha de consulta: 10 de febrero de 2021]. URL disponible en: [http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1726-46342019000100012](http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1726-46342019000100012)

<sup>8</sup> Harman E. Medscape. Aspergilosis. Fecha de actualización: 24 setiembre de 2020. [Internet]. [En línea]. [Fecha de consulta: 9 de febrero de 2021]. URL disponible en: <https://emedicine.medscape.com/article/296052-treatment>

<sup>9</sup> BMJ Best Practice. Aspergilosis. [Internet]. [En línea]. Fecha de actualización: 11 Nov 2020. [Fecha de consulta: 10 febrero 2021]. URL disponible en: [bestpractice.bmj.com](https://bestpractice.bmj.com).

<sup>10</sup> Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). AmBisome liposomal 50 mg polvo para dispersión para perfusión [En línea]. Fecha de última Revisión: Junio/2017. [Fecha de consulta: 10 Feb 2021]. URL disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/61117/FT\\_61117.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/61117/FT_61117.html)

Código ATC: J02AA01

### a. FARMACODINAMIA<sup>11</sup>

La amfotericina B actúa uniéndose al componente esteroide, ergosterol, de la membrana celular de los hongos susceptibles, forma canales transmembrana que conducen a alteraciones en la permeabilidad celular a través de los cuales los iones monovalentes (Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, H<sup>+</sup> y Cl<sup>-</sup>) se escapan de la célula dando como resultado la muerte celular. Si bien la amfotericina B tiene una mayor afinidad por el componente de ergosterol de la membrana de la célula fúngica, también puede unirse al componente de colesterol de la célula de mamífero que conduce a la citotoxicidad. Se ha demostrado que la preparación liposomal de amfotericina B, penetra la pared celular de las formas extracelulares e intracelulares de hongos susceptibles.

### b. FARMACOCINÉTICA

La farmacocinética de la amfotericina B no es lineal, de modo que hay un aumento mayor que proporcional en las concentraciones séricas con un aumento de la dosis de 1 a 5 mg/kg/día. Los parámetros farmacocinéticos de la amfotericina B total (media ± DE) después de la primera dosis y en estado de equilibrio se muestran en la siguiente tabla.

Pharmacokinetic Parameters of AmBisome						
Dose	1 mg/kg/day		2.5 mg/kg/day		5 mg/kg/day	
Day	1 n = 8	Last n = 7	1 n = 7	Last n = 7	1 n = 12	Last n = 9
<b>Parameters</b>						
C <sub>max</sub> (mcg/mL)	7.3 ± 3.8	12.2 ± 4.9	17.2 ± 7.1	31.4 ± 17.8	57.6 ± 21	83 ± 35.2
AUC <sub>0-24</sub> (mcg·hr/mL)	27 ± 14	60 ± 20	65 ± 33	197 ± 183	269 ± 96	555 ± 311
t <sub>1/2</sub> (hr)	10.7 ± 6.4	7 ± 2.1	8.1 ± 2.3	6.3 ± 2	6.4 ± 2.1	6.8 ± 2.1
V <sub>ss</sub> (L/kg)	0.44 ± 0.27	0.14 ± 0.05	0.40 ± 0.37	0.16 ± 0.09	0.16 ± 0.10	0.10 ± 0.07
Cl (mL/hr/kg)	39 ± 22	17 ± 6	51 ± 44	22 ± 15	21 ± 14	11 ± 6

### Distribución

Basado en las concentraciones totales de amfotericina B medidas dentro de un intervalo de dosificación (24 horas) después de su administración, la vida media promedio fue de 7 a 10 horas. Sin embargo, en base a la concentración total de amfotericina B medida hasta 49 días después de la administración, la vida media fue de 100-153 horas. La larga vida media de eliminación terminal es probablemente una redistribución lenta de los tejidos.

Las concentraciones en estado estacionario generalmente se alcanzaron dentro de los 4 días posteriores a la administración.

Aunque variables, las concentraciones mínimas medias de amfotericina B permanecieron relativamente constantes con la administración repetida de la misma dosis en el rango de 1 a 5 mg/kg/día, lo que indica que no hay acumulación significativa de fármaco en el suero.

<sup>11</sup> Food and Drugs Administration (FDA). AmBisome (amphotericin B) liposome for injection 50MG/VIAL [En línea]. Fecha de última Revisión: 05/2020 [Fecha de consulta: 10 Feb 2021]. URL disponible en: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2020/050740Orig1s031lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/050740Orig1s031lbl.pdf)



### Metabolismo

Se desconocen las vías metabólicas de la amfotericina B liposomal después de su administración.

### Excreción

El aclaramiento medio en el estado estacionario fue independiente de la dosis. No se ha estudiado la excreción de amfotericina B después de su administración.

No se ha estudiado el efecto de la insuficiencia renal sobre la eliminación de amfotericina B liposomal, sin embargo, se ha administrado con éxito a pacientes con insuficiencia renal preexistente.

## c. POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

La amfotericina B liposomal (AmBL) debe administrarse mediante perfusión intravenosa, utilizando un dispositivo de perfusión controlada, durante aproximadamente 120 minutos, este tiempo puede reducirse a 60 minutos en pacientes en los que el tratamiento es bien tolerado.

La dosis y la velocidad de infusión deben individualizarse según las necesidades del paciente específico para asegurar la máxima eficacia y minimizar las toxicidades sistémicas o los eventos adversos.

La dosis inicial recomendada de AmBL para cada indicación para pacientes adultos y pediátricos es la siguiente:

Indication	Dose (mg/kg/day)
Empirical therapy	3
Systemic fungal infections: <i>Aspergillus</i> <i>Candida</i> <i>Cryptococcus</i>	3 - 5
Cryptococcal meningitis in HIV-infected patients (see DESCRIPTION OF CLINICAL STUDIES)	6

## VI. TRATAMIENTO

### a. SUMARIOS

**Uptodate<sup>12</sup>: (recomendaciones de acuerdo a la guía de la Infectious Diseases Society of America- IDSA) – Julio 2020**

Para la terapia de rescate en pacientes que no responden a la terapia inicial, favorecemos un enfoque individualizado. Se debe realizar un intento agresivo y rápido para establecer un diagnóstico micológico específico si no se hizo previamente. Deben medirse los niveles de fármacos azólicos y, si se dispone de un aislado, realizar pruebas de susceptibilidad.

Para la mayoría de los pacientes, es apropiado un cambio empírico de la terapia antifúngica a otra clase de fármaco (generalmente amfotericina B liposomal) en espera de un diagnóstico definitivo.

<sup>12</sup> Patterson T. UpToDate®. Treatment and prevention of invasive aspergillosis. Fecha de actualización: 18 jul 2020. [Internet]. [En línea]. [Fecha de consulta: 10 febrero 2021]. URL disponible en: <http://www.uptodate.com/>



Para aquellos con aspergilosis confirmada que inicialmente recibieron monoterapia con azol o amfotericina B liposomal, generalmente administramos una terapia combinada con voriconazol o con otro azol (isavuconazol o posaconazol) más una equinocandina (caspofungina), especialmente si se dispone de resultados de susceptibilidad. La caspofungina ha sido aprobada por la FDA para el tratamiento de la aspergilosis invasiva en pacientes que no pueden tolerar o que son refractarios a la terapia estándar. Las otras equinocandinas, micafungina y danidulafungina, no están aprobadas por la FDA para el tratamiento de la aspergilosis invasiva. Sin embargo, estos agentes tienen actividad contra *Aspergillus spp.*, y se considera que las tres equinocandinas tienen una eficacia equivalente.

Cuando se considere el uso de un triazol como terapia de rescate, se deben tener en cuenta los regímenes terapéuticos previos, los factores farmacocinéticos y la posible resistencia a los antifúngicos. No utilizamos otras combinaciones como la amfotericina B con un triazol ya que no hay datos clínicos que respalden su uso. En muchos casos de enfermedad progresiva, factores como la enfermedad subyacente incontrolada conducen al fracaso clínico en lugar de la resistencia o el fracaso de los medicamentos.

La dosificación de Amfotericina B liposomal es 3 a 5 mg/kg IV al día para la aspergilosis pulmonar invasiva. La principal ventaja de las formulaciones lipídicas es la capacidad de administrar dosis mayores de amfotericina B con menos toxicidad. Este fármaco no se ha evaluado para la detección de casos de aspergilosis en grandes ensayos aleatorizados, pero está aprobado para su uso en el contexto de la terapia de rescate.

### **Dynamed<sup>13</sup>** - setiembre 2019

La opción alternativa de tratamiento de primera línea, después del voriconazol, es la amfotericina B liposomal 3-5 mg/kg/día IV hasta que mejore (ATS Grado A-I; IDSA Grado A-I), una vez clínicamente estable cambiar a itraconazol 400-600 mg/día por vía oral. La amfotericina B liposomal parece tan eficaz como la amfotericina B convencional (desoxicolato) con menor toxicidad asociada.

Los regímenes de rescate para el fracaso de la terapia de primera línea incluyen:

- caspofungina 70 mg IV el día 1, luego 50 mg/día IV hasta la mejoría, luego transición a voriconazol oral o itraconazol (American Thoracic Society\_ATS Grado C-II; IDSA Grado B-II)
- micafungina 100-150 mg / día IV hasta la mejoría y luego transición a voriconazol oral o itraconazol (ATS Grado C-II; IDSA Grado B-II)
- suspensión de posaconazol 200 mg por vía oral cada 6 horas hasta la mejoría, luego 400 mg por vía oral dos veces al día hasta la resolución (ATS Grado C-III; IDSA Grado B-II)

### **Best Practice<sup>14</sup>** - Noviembre 2020

Los 2 elementos clave para una terapia exitosa en pacientes con aspergilosis invasiva son: la reversión de la inmunodeficiencia subyacente, y a la introducción temprana del tratamiento antimicótico.

El voriconazol o el isavuconazol son los fármacos de elección en el tratamiento de la aspergilosis invasiva (IA) confirmada/probable. La alternativa en caso estos agentes estén

<sup>13</sup> DynaMed [Internet]. Cryptococcal Meningitis; [last: updated 27 set 2019, cited place 12 de marzo de 2021]. Available from <https://www.dynamed.com>

<sup>14</sup> BMJ Best Practice. Aspergilosis. [Internet]. [En línea]. Fecha de actualización: 11 Nov 2020. [Fecha de consulta: 10 febrero 2021]. URL disponible en: [bestpractice.bmj.com](https://bestpractice.bmj.com)



contraindicados es una formulación lipídica de amfotericina B, ya sea un complejo lipídico de amfotericina B o amfotericina B liposomal, y/o una equinocandina (p. ej., caspofungina y micafungina), o la adición de una equinocandina al tratamiento con voriconazol para una posible sinergia.

La terapia combinada (un antimicótico azólico más una equinocandina) puede ser más eficaz que la monoterapia con un azol. Se puede intentar la terapia combinada en pacientes en estado crítico. Para la terapia de rescate, se han utilizado múltiples fármacos de forma simultánea como medida desesperada, con una tasa de éxito de alrededor del 40%.

La duración del tratamiento se decide a la luz de la mejora clínica/radiológica y la restauración del estado inmunológico. La duración óptima no está clara; en general, la terapia se puede administrar durante 6 a 12 semanas.

## b. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA

### USA

#### **Infectious Diseases Society of America (IDSA) – 2016<sup>15</sup>**

El tratamiento primario con voriconazol oral o parenteral recomendado para la mayoría de los pacientes. El régimen de tratamiento primario alternativo recomendado es uno de amfotericina B liposomal 3-5 mg/kg/día IV. Las equinocandinas no se recomiendan para la terapia primaria, pero se pueden considerar en pacientes en los que están contraindicados tanto los antifúngicos azoles como los polienos.

En la terapia de rescate considerar la rapidez, gravedad y extensión de la infección, así como las comorbilidades del paciente y la posible aparición de un nuevo patógeno para desarrollar un enfoque individualizado. Las estrategias incluyen: cambiar la clase de fármaco antimicótico dada, reducir o eliminar la inmunosupresión subyacente, y cuando sea posible resección quirúrgica de lesiones necróticas.

Los regímenes de rescate recomendados incluyen:

- complejo lipídico de amfotericina B 5 mg/kg IV al día
- caspofungina 70 mg IV el primer día, luego 50 mg IV al día a partir de entonces
- micafungina 100-150 mg IV al día
- posaconazol, administrado como cualquiera de
  - suspensión oral: 200 mg por vía oral cada 8 horas
  - tableta: 300 mg por vía oral dos veces al día para 2 dosis, luego 300 mg al día a partir de entonces
- itraconazol suspensión de 200 mg por vía oral cada 12 horas

#### **American Thoracic Society (ATS) – 2010<sup>16</sup>**

El desoxicolato de amfotericina B ha sido históricamente el "estándar de oro" para el tratamiento de la aspergilosis invasiva, sin embargo, para los pacientes con aspergilosis

<sup>15</sup> Patterson TF, Thompson GR 3rd, Denning DW, Fishman JA, Hadley S, Herbrecht R, et al. Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Aspergillosis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 2016 Aug 15;63(4):e1-e60. doi: 10.1093/cid/ciw326. Epub 2016 Jun 29. PMID: 27365388; PMCID: PMC4967602.

<sup>16</sup> Limper AH, Knox KS, Sarosi GA, Ampel NM, Bennett JE, Catanzaro A, et al. An official American Thoracic Society statement: Treatment of fungal infections in adult pulmonary and critical care patients. Am J Respir Crit Care Med. 2011 Jan 1;183(1):96-128. doi: 10.1164/rccm.2008-740ST. PMID: 21193785.



pulmonar invasiva que fracasan en la terapia de primera línea, se recomienda administrar uno de los siguientes esquemas de tratamiento:

- caspofungina 70 mg IV el día 1, luego 50 mg/día IV hasta la mejoría, seguido de voriconazol 200 mg por vía oral cada 12 horas o itraconazol 400-600 mg/día por vía oral hasta la resolución de la enfermedad (ATS Grado C-II)
- micafungina 100-150 mg/día IV hasta la mejoría seguida de voriconazol 200 mg por vía oral cada 12 horas o itraconazol 400-600 mg/día por vía oral hasta la resolución de la enfermedad (ATS Grado C-II)
- suspensión de posaconazol 200 mg por vía oral 4 veces al día inicialmente, luego 400 mg por vía oral dos veces al día después de la estabilización de la enfermedad (ATS Grado C-III)

## **EUROPA**

### **Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC) – 2011<sup>17</sup>.**

El tratamiento de rescate, en el caso de AI, se refiere al tratamiento de pacientes infectados que son refractarios o no toleran el tratamiento inicial. El tiempo que debe transcurrir para considerarse fracaso terapéutico no está bien definido. Los siguientes hallazgos se asocian con mala evolución y pudieran ser considerados como fracaso terapéutico en ausencia de mejoría clínica:

- a. si aparece clínica de diseminación durante el tratamiento,
- b. si en la TAC realizada a los 7-10 días se evidencia nuevas lesiones o un aumento de las previas en ausencia de recuperación de una neutropenia absoluta, o
- c. si en la TAC a los 15-21 días, las lesiones no han disminuido de tamaño.

Ante la presencia de estos hallazgos es recomendable cambiar a un antifúngico de otra clase al utilizado en el tratamiento inicial (A-III). Los antifúngicos que han confirmado respuesta clínica para el tratamiento de rescate son amfotericina B complejo lipídico (B-II), posaconazol (B-III), itraconazol (B-III), caspofungina (B-III) y micafungina (B-III).

<sup>17</sup> Fortun J, Carratalá J, Gavaldá J, 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. [Internet]. [En línea]. [Fecha de consulta: 10 feb 2021]. URL disponible en: [https://seimc.org/contenidos/gruposdeestudio/gemicomed/dcientificos/documentos/gemicomed-dc-2011-Recomendaciones\\_aspergillus.pdf](https://seimc.org/contenidos/gruposdeestudio/gemicomed/dcientificos/documentos/gemicomed-dc-2011-Recomendaciones_aspergillus.pdf)

**Tabla 6**  
Tratamiento de rescate en aspergilosis invasiva en pacientes oncohematológicos

Fármaco	IDSA	ECIL	SEIMC
AmB-L	A-II	B-III	A-II
ABCL	A-II	B-III	A-II
Posaconazol	B-II	B-II	B-II
Voriconazol		B-II	B-II
Caspofungina	B-II	B-II	B-II
Micafungina	B-II		B-II
Itraconazol	B-II	C-III	B-II
Caspofungina + AmB-L	B-II	C-II	B-III
Caspofungina + voriconazol	B-II	C-II	B-III
AmB + azoles	B-II	ND	B-III

ABCL: AmB en complejo lipídico; 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

El papel del tratamiento combinado para la AI no está definido de forma definitiva. Hasta la actualidad, no hay suficiente evidencia para su utilización en primera línea y se recomienda su aplicación en tratamiento de rescate (B-III), para pacientes con AI claramente progresiva o con amenaza vital [C-III].

En general, en el tratamiento de rescate es recomendable cambiar de grupo terapéutico o utilizar tratamiento de combinación. Desde un punto de vista teórico, no contrastado en estudios clínicos controlados, el tratamiento de combinación puede estar indicado en el tratamiento de rescate y en pacientes graves, con enfermedad diseminada y en aquellos con afectación del sistema nervioso central (SNC).

En los pacientes en los que la administración de voriconazol sea problemática (riesgo de hepatotoxicidad, interacción farmacológica grave, intolerancia o alergia a los azoles), se recomienda la utilización de AmB liposomal (A-III).

### European Conference on Infections in Leukemia (ECIL 6) – 2017<sup>18</sup>

Actualmente, se considera que el desoxicolato de anfotericina B no tiene ninguna función en el tratamiento de la aspergilosis invasiva cuando se dispone de agentes más eficaces y menos tóxicos. Su eficacia limitada y su perfil de seguridad deficiente llevaron a una recomendación contra su uso.

A continuación, las recomendaciones para la terapia de rescate:

<sup>18</sup> Tissot F, Agrawal S, Pagano L, et al. ECIL-6 guidelines for the treatment of invasive candidiasis, aspergillosis and mucormycosis in leukemia and hematopoietic stem cell transplant patients. *Haematologica*. 2017 Mar;102(3):433-444. doi: 10.3324/haematol.2016.152900. Epub 2016 Dec 23. PMID: 28011902; PMCID: PMC5394968. [Fecha de consulta: 10 feb 2021].

**Table 8. ECIL-6 recommendations for salvage therapy of invasive aspergillosis.**

	Grade	Comments
Liposomal amphotericin B	B II	No data on voriconazole failure
Amphotericin B lipid complex	B II	No data on voriconazole failure
Caspofungin	B II	No data on voriconazole failure
Itraconazole	C III	Insufficient data
Posaconazole <sup>a</sup>	B II	No data on voriconazole failure
Voriconazole <sup>a</sup>	B II	If not used in first-line
Combination	B II	Various studies and conflicting results

<sup>a</sup>Monitoring of serum levels is indicated, especially if posaconazole oral suspension is used.

**European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases/European Confederation of Medical Mycology/European Respiratory Society (ESCMID/ECMM/ERS) - 2018<sup>19</sup>**

Las opciones de agentes antimicóticos en la enfermedad resistente al tratamiento se enumeran en la siguiente tabla:

**Table 37**  
Antifungal drugs in refractory disease

Population	Intention	Intervention	SoR	QoE	Comment	Ref.
Haematological patients with refractory IA	Achieve complete or partial response, or stable disease, improve survival	Switch to another drug class	A	III		
		Any combination	C	III	No prospective study demonstrated superiority of combination therapy over monotherapy	[715]
		Voriconazole	A	II		[333,716,624,717]
		L-AmB 3–5 mg/kg	B	II	Majority voted for BII others for All	[676,718,719]
		ABLC 5 mg/kg	C	II		[570,719,720,628]
		ABCD			No longer commercially available	[721,722]
		Caspofungin 70 mg qd day 1, followed by 50 mg qd (if body weight <80 kg)	B	II	Very few data in case of voriconazole/ posaconazole failure	[335,717,723–727,633,728]
		Micafungin 75–200 mg qd	C	II		[572,729]
		Posaconazole 200 mg qid or 400 mg bid suspension or 300 mg tablet bid day 1, followed by 300 mg qd	B	II		[138,336,730,731]
		Itraconazole	D	III	In case of refractoriness to voriconazole	
Itraconazole oral forms	C	II	Poor bioavailability	[126]		
Itraconazole IV formulation			Commercially not available everywhere	[537,732]		

Abbreviations: ABCD, amphotericin B colloidal dispersion; ABLC, amphotericin B lipid complex; bid, twice daily; IV, intravenous; L-AmB, Liposomal amphotericin B; qd, once daily; qid, four times daily; QoE, Quality of evidence; SoR, Strength of recommendation; TDM, therapeutic drug monitoring.

Las opciones de tratamiento para la enfermedad refractaria, consiste en cambiar a otra clase de medicamento (Grado A, Nivel III) y considerar cualquier combinación de medicamentos (Grado C, Nivel III).

Las opciones son:

- voriconazol (Grado A, Nivel II)
- amfotericina B liposomal 3-5 mg/kg (Grado B, Nivel II)
- caspofungina 70 mg una vez al día el día 1 seguido de 50 mg una vez al día (en pacientes que pesan <80 kg) (Grado B, Nivel II)

<sup>19</sup> Ullmann A, Aguado J, et al. Diagnosis and management of Aspergillus diseases: executive summary of the 2017 ESCMID-ECMM-ERS guideline. Clin Microbiol Infect. 2018 May;24 Suppl 1:e1-e38. doi: 10.1016/j.cmi.2018.01.002. Epub 2018 Mar 12. PMID: 29544767. [Fecha de consulta: 10 feb 2021].



- suspensión de posaconazol 200 mg cuatro veces al día o 400 mg dos veces al día, o tableta de posaconazol 300 mg dos veces al día el día 1 seguido de 300 mg una vez al día (Grado B, Nivel II)
- complejo lipídico de amfotericina B 5 mg/kg (Grado C, Nivel II)
- Dispersión coloidal de amfotericina B (descontinuado en los Estados Unidos y no está disponible comercialmente) (Grado C, Nivel II)
- micafungina 75-200 mg una vez al día (Grado C, Nivel II)
- itraconazol oral (Grado C, Nivel II)

## VII. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN EFICACIA/EFFECTIVIDAD

Según el árbol de búsqueda establecido, incluyendo palabras claves y relacionadas a la pregunta PICO, se encontró un total de 1883 referencias en Medline/PubMed, haciendo un filtro de las publicaciones de los últimos 10 años, obtuvimos un total de 816 referencias, de los cuales 16 son Meta-análisis y Revisiones sistemáticas (MA/RS), y 17 Ensayos Clínicos Aleatorizados (ECAs).

A pesar de la cantidad de resultados, haciendo la revisión respectiva de éstos, evidenciamos que las revisiones sistemáticas/meta-análisis y ensayos clínicos no dan respuesta directa a la pregunta clínica de interés.

## VIII. RESUMEN DE LA EVIDENCIA EN SEGURIDAD

### a. SUMARIOS

#### Uptodate<sup>20</sup>

Los estudios experimentales y en humanos (incluidos los ensayos observacionales y aleatorizados) sugieren que la incidencia y la gravedad de la nefrotoxicidad pueden minimizarse, aunque no eliminarse, administrando amfotericina B en una formulación a base de lípidos. Existen varios productos de amfotericina B a base de lípidos: el complejo lipídico, el liposomal y la dispersión coloidal.

Los mejores datos comparativos se informan en un meta-análisis de ensayos aleatorios que comparó la amfotericina B convencional con la amfotericina B liposomal (cinco ensayos, 1233 pacientes) y la amfotericina B emulsión lipídica (nueve ensayos, 459 pacientes). En comparación con la amfotericina B convencional, la incidencia de nefrotoxicidad se redujo significativamente con el uso de amfotericina B liposomal (14.5 vs 32.5%) o amfotericina B en emulsión lipídica (12.2 vs 30.6%).

El riesgo reducido de nefrotoxicidad encontrado en este meta-análisis es consistente con dos grandes series retrospectivas de 3514 pacientes tratados con formulaciones lipídicas de amfotericina B. Se duplicó la concentración de creatinina sérica en el 13% de los pacientes y el 3% requirió diálisis.

<sup>20</sup> Sterns, R. UpToDate® Amphotericin B nephrotoxicity. Fecha de actualización: Aug 08, 2019. [Internet]. [En línea]. [Fecha de consulta: 17 feb 2021]. URL disponible en: <http://www.uptodate.com/>



La razón por la cual las formulaciones a base de lípidos se asocian con una lesión renal menos aguda no se comprende completamente. Sin embargo, se han propuesto dos posibilidades:

- La preparación liposomal no contiene desoxicolato, que tiene toxicidad tubular directa.
- Los liposomas pueden distribuirse preferentemente al sistema reticuloendotelial, mientras que la amfotericina B puede transferirse directamente a los hongos atrapados con menos suministro a otras células que contienen colesterol, como las del riñón.

Entre las preparaciones de lípidos, la amfotericina B liposomal puede ser menos nefrotóxica que el complejo lipídico de amfotericina B.

Al igual que con la amfotericina B convencional, el riesgo de nefrotoxicidad con las formulaciones a base de lípidos es mayor entre los pacientes tratados concomitantemente con otros fármacos nefrotóxicos.

Las preparaciones liposomales de amfotericina B se asocian con una menor incidencia de lesión renal aguda y anomalías electrolíticas.

La nefrotoxicidad asociada con la amfotericina B suele ser reversible con la interrupción del tratamiento. Sin embargo, puede producirse disfunción renal recurrente si se reinicia el tratamiento.

### Dynamed

Amfotericina B <sup>21</sup>	Amfotericina B liposomal <sup>22</sup>
<b>Reacciones adversas</b>	
<p><b>GRAVES:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cardiovascular: asistolia, paro cardíaco, arritmia cardíaca, fibrilación ventricular</li> <li>• Dermatológico: síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica</li> <li>• Metabólico endocrino: hipopotasemia</li> <li>• Hematológico: agranulocitosis</li> <li>• Inmunológico: anafilaxia</li> <li>• Neurológico: encefalopatía, convulsiones</li> <li>• Renal: nefrotoxicidad</li> </ul>	<p><b>GRAVES:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cardiovascular: paro cardíaco (2% a 10%)</li> <li>• Gastrointestinal: hemorragia gastrointestinal (9.9%)</li> <li>• Inmunológico: anafilaxia</li> <li>• Renal: insuficiencia renal aguda (2% a 10%), cistitis hemorrágica, nefrotoxicidad (18.7% a 47%)</li> </ul>

<sup>21</sup> Dynamed [Internet]. Ipswich (MA): EBSCO Information Services. 1995 - . Record No. T233015, Amphotericin B; [updated 2020 Nov 23, cited 2021 Mayo 16 15]. Available from <https://www.dynamed.com/topics/dmp~AN~T233015>. Registration and login required.

<sup>22</sup> Dynamed [Internet]. Ipswich (MA): EBSCO Information Services. 1995 - . Record No. T233015, Amphotericin B liposome; [updated 2020 Jul 21, cited 2021 Mayo 16 15]. Available from <https://www.dynamed.com/topics/dmp~AN~T233015>. Registration and login required.



<p><b>COMUNES:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cardiovascular: hipotensión, tromboflebitis</li> <li>• Dermatológico: dolor en el lugar de la inyección</li> <li>• Gastrointestinal: diarrea, indigestión, pérdida de apetito, náuseas, vómitos</li> <li>• Hematológico: Anemia, Normocrómica, Normoquística</li> <li>• Musculoquelético: artralgia, mialgia</li> <li>• Neurológico: dolor de cabeza</li> <li>• Respiratorio: taquipnea</li> <li>• Otros: fiebre, reacción a la infusión, malestar, escalofríos</li> </ul>	<p><b>COMUNES:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dermatológico: erupción (4.7% a 24.8%)</li> <li>• Metabólico endocrino: hiperglucemia (8.2% a 23%), hipopotasemia (31.4% a 51.1%), hipomagnesemia (15.3% a 48.9%)</li> <li>• Gastrointestinal: diarrea (10.5% a 30.3%), náuseas (16,3% a 39,7%), vómitos (10.5% a 31.8%)</li> <li>• Hematológico: anemia (2% a 47.9%)</li> <li>• Hepático: Fosfatasa alcalina elevada (7.1% a 22.2%)</li> <li>• Inmunológico: complicación de la infusión</li> <li>• Neurológico: insomnio (17% a 22.1%)</li> <li>• Renal: aumento de nitrógeno ureico en sangre sérico (7.4% a 21%), creatinina sérica elevada (18.5% a 39.4%)</li> <li>• Respiratorio: disnea (17.6% a 23%)</li> <li>• Otro: Rigor (40% a 48.1%)</li> </ul>
--	---

## b. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA

### American Thoracic Society (ATS) – 2010<sup>23</sup>

Deben usarse formulaciones lipídicas de amfotericina B (en lugar de desoxicolato de amfotericina B) para reducir la toxicidad renal en pacientes con insuficiencia renal o en pacientes que toman múltiples fármacos nefrotóxicos (ATS Grado A-II). La amfotericina B liposomal puede ser menos nefrotóxica y tener un menor riesgo de reacciones relacionadas con la perfusión en comparación con el desoxicolato de amfotericina B.

### c. FDA<sup>24</sup>

Los siguientes eventos adversos se basan en la experiencia de 592 pacientes adultos (295 tratados con AmBL y 297 tratados con desoxicolato de amfotericina B) y 95 pacientes pediátricos (48 tratados con AmBL y 47 tratados con desoxicolato de amfotericina B) en el Estudio 94-0-002, un estudio aleatorizado, doble ciego, multicéntrico en pacientes neutropénicos febriles. Se infundieron AmBL y amfotericina B durante dos horas.

<sup>23</sup> Limper AH, Knox KS, Sarosi GA, Ampel NM, Bennett JE, Catanzaro A, et al. An official American Thoracic Society statement: Treatment of fungal infections in adult pulmonary and critical care patients. Am J Respir Crit Care Med. 2011 Jan 1;183(1):96-128. doi: 10.1164/rccm.2008-740ST. PMID: 21193785.

<sup>24</sup> Food and Drugs Administration (FDA). AmBisome (amphotericin B) liposome for injection 50MG/VIAL [En línea]. Fecha de última Revisión: 05/2020 [Fecha de consulta: 10 Feb 2021]. URL disponible en: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2020/050740Orig1s031lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/050740Orig1s031lbl.pdf)



La incidencia de eventos adversos comunes (incidencia del 10% o más) que ocurren con AmBL en comparación con el desoxicolato de amfotericina B, independientemente de la relación con el fármaco del estudio, se muestra en la siguiente tabla:

**Empirical Therapy Study 94-0-002  
Common Adverse Events**

<b>Adverse Event by Body System</b>	<b>AmBisome N = 343 %</b>	<b>Amphotericin B N = 344 %</b>
<b>Body as a Whole</b>		
Abdominal pain	19.8	21.8
Asthenia	13.1	10.8
Back pain	12	7.3
Blood product transfusion reaction	18.4	18.6
Chills	47.5	75.9
Infection	11.1	9.3
Pain	14	12.8
Sepsis	14	11.3
<b>Cardiovascular System</b>		
Chest pain	12	11.6
Hypertension	7.9	16.3
Hypotension	14.3	21.5
Tachycardia	13.4	20.9
<b>Digestive System</b>		
Diarrhea	30.3	27.3
Gastrointestinal hemorrhage	9.9	11.3
Nausea	39.7	38.7
Vomiting	31.8	43.9
<b>Metabolic and Nutritional Disorders</b>		
Alkaline phosphatase increased	22.2	19.2
ALT (SGPT) increased	14.6	14
AST (SGOT) increased	12.8	12.8
Bilirubinemia	18.1	19.2
BUN increased	21	31.1
Creatinine increased	22.4	42.2
Edema	14.3	14.8
Hyperglycemia	23	27.9
Hypernatremia	4.1	11
Hypervolemia	12.2	15.4
Hypocalcemia	18.4	20.9
Hypokalemia	42.9	50.6
Hypomagnesemia	20.4	25.6
Peripheral edema	14.6	17.2



<b>Nervous System</b>		
Anxiety	13.7	11
Confusion	11.4	13.4
Headache	19.8	20.9
Insomnia	17.2	14.2
<b>Respiratory System</b>		
Cough increased	17.8	21.8
Dyspnea	23	29.1
Epistaxis	14.9	20.1
Hypoxia	7.6	14.8
Lung disorder	17.8	17.4
Pleural effusion	12.5	9.6
Rhinitis	11.1	11
<b>Skin and Appendages</b>		
Pruritus	10.8	10.2
Rash	24.8	24.4
Sweating	7	10.8
<b>Urogenital System</b>		
Hematuria	14	14

#### d. VIGIACCESS<sup>25</sup>

En la base de datos VigiAccess de la OMS indica que a hasta la fecha se han recuperado 18 788 registros, los cuales reportaron 29 957 sospechas de reacciones adversas del medicamento Amfotericina B liposomal divididos de las siguientes categorías:

- **Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración (6557)**  
(Escalofríos (2156), Pirexia (2094), Medicamento ineficaz (1456), Muerte (271), Dolor de pecho (214), etc.)
- Trastornos del metabolismo y de la nutrición (2769)
- Trastornos renales y urinarios (2531)
- Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo (2128)
- Investigaciones (2121)
- Trastornos gastrointestinales (1756)
- Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos (1733)
- Trastornos del sistema nervioso (1419)
- Lesiones, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos (1222)
- Trastornos vasculares (1180)
- Infecciones e infestaciones (1167)
- Trastornos cardíacos (1080)
- Trastornos de la sangre y del sistema linfático (976)
- Trastornos del sistema inmunológico (762)
- Trastornos hepato biliares (750)
- Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo (742)
- Trastornos psiquiátricos (347)
- Trastornos oculares (239)
- Trastornos del oído y del laberinto (157)
- Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos) (84)
- Procedimientos médicos y quirúrgicos (57)
- Trastornos del aparato reproductor y de la mama (51)

<sup>25</sup> WHO. VigiAccess.Uppsala Monitoring Centre. [Internet]. [Fecha de consulta: 17 Feb 2021]. URL disponible en: <http://www.vigiaccess.org/>

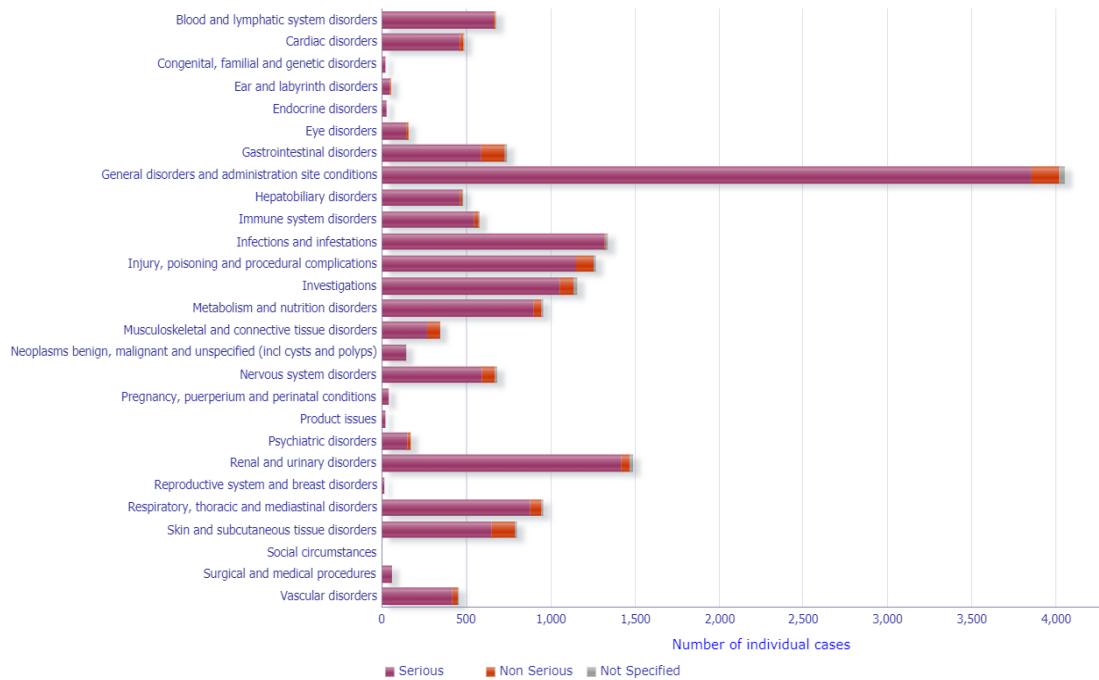


- Trastornos endocrinos (36)
- Problemas de producto (36)
- Embarazo, puerperio y afecciones perinatales (31)
- Trastornos congénitos, familiares y genéticos (20)
- Circunstancias sociales (6) (Pérdida de independencia personal en las actividades diarias (2), Problema económico (1), Inmóvil (1), Rechazo del tratamiento por parte del paciente (1), Rechazo de tratamiento por familiar (1), y Desempleo (1))

**e. EUDROVIGILANCIA<sup>26</sup>**

El medicamento Amfotericina B inyectable tiene 8 913 registros de reporte de reacciones adversas, hasta el 17 de febrero de 2021. Cabe señalar que esta base no especifica el tipo de Amfotericina registrada, por ende, no se podría asegurar que este número de reportes correspondan exclusivamente a la Amfotericina B liposomal.

A continuación, el detalle de la seriedad de las RAMs registradas:



**IX. RESUMEN DE LA EVIDENCIA DE COSTOS**

**Precios según instituciones:**

Institución	Medicamento	Precio unitario (S/.)
Digemid <sup>27</sup> – Observatorio de Precios	Amfotericina B (deoxicolato) 50 mg inyectable (AMPHOTRET 50 mg)	125.55*

<sup>26</sup> EudraVigilance. Base de datos Europea de Informes de presuntas reacciones adversas. Ambisome. [Fecha de consulta: 17 Feb 2021]. URL Disponible en: <http://www.adrreports.eu/es/index.html>

<sup>27</sup> DIGEMID. Sistema Nacional de Información de precios. Observatorio de productos farmacéuticos. Fecha de acceso: 17 Feb 2021.



	Amfotericina B liposomal 50mg polvo para solución para perfusión (AMBISONE)	1 176.70*
--	---	-----------

\* precio de la farmacia de clínica privada

El costo del tratamiento de 4 semanas para un paciente de 70Kg, sería:

Medicamento	Dosis promedio	Dosis/día	Unidades /día	Costo tratamiento por día (S/.)	Costo Tratamiento 30 días (S/.)
Amfotericina B (deoxicolato) 50 mg inyectable	4 mg/kg/día	280 mg	6	753.30	<b>22 599.00</b>
Amfotericina B liposomal 50mg polvo para solución para perfusión	4 mg/kg/día	280 mg	6	7 060.20	<b>211 806.00</b>

El costo del tratamiento con Amfotericina B liposomal representaría un aproximado de 10 veces más al costo con el tratamiento con Amfotericina B desoxicolato.

## X. INFORMACIÓN DE CONSUMO

Consumo de Amfotericina B liposomal 50 mg, por parte de instituciones públicas, registradas de Febrero 2020 a Enero 2021, se muestran en la siguiente tabla:

INSTITUCIÓN	UNIDADES
Instituto Nacional De Salud Niño San Borja	2042
Hospital Nacional Cayetano Heredia	1236
<b>TOTAL</b>	<b>3278</b>

## XI. RESUMEN DEL ESTATUS REGULATORIO

### a. AGENCIAS REGULADORAS

Agencia/País	Producto	Indicación autorizada
--------------	----------	-----------------------



TGA - Australia <sup>28</sup>	Liposomal amphotericin 50mg polvo para inyección	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Profilaxis en pacientes con trasplante de hígado con riesgo de infecciones sistémicas por Candida, Aspergillus y Cryptococcus.</li> <li>- Tratamiento de infecciones fúngicas sistémicas causadas por organismos sensibles a la amfotericina B</li> </ul>
HC - Canadá <sup>29</sup>	Liposomal amphotericin B for injection 50 mg	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Terapia empírica para la presunta infección por hongos en pacientes febriles y neutropénicos y para el tratamiento de la meningitis criptocócica en pacientes infectados por el VIH.</li> <li>- Tratamiento de infecciones sistémicas o diseminadas debidas a Candida, Aspergillus o Cryptococcus en pacientes que son refractarios o intolerantes a la terapia convencional con amfotericina B o pacientes con insuficiencia renal.</li> </ul>
AEMPS – España <sup>30</sup>	Liposomal amphotericin B 50 mg polvo para dispersión para perfusión	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Tratamiento de micosis sistémicas graves.</li> <li>- Tratamiento empírico de las micosis en pacientes con neutropenia grave, como consecuencia de patologías hematológicas malignas o por el uso de fármacos citotóxicos o inmunosupresores.</li> <li>- Leishmaniasis visceral en inmunocompetentes e inmunocomprometidos que no hayan respondido a antimoniales ni a amfotericina B convencional.</li> </ul>
FDA – EEUU <sup>31</sup>	Amphotericin B liposome – para inyección 50 mg/vial	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Terapia empírica para la presunta infección por hongos en pacientes neutropénicos febriles.</li> <li>- Tratamiento de la meningitis criptocócica en pacientes infectados por el VIH</li> <li>- Tratamiento de pacientes con infecciones por especies de Aspergillus, especies de Candida y/o especies de Cryptococcus refractarias al desoxicolato de amfotericina B, o en pacientes en los que la insuficiencia renal o la toxicidad inaceptable impidan el uso de desoxicolato de amfotericina B.</li> <li>- Tratamiento de la leishmaniasis visceral. En pacientes inmunodeprimidos con leishmaniasis visceral tratados con AmBL, las tasas de recaída fueron altas después de la eliminación inicial de los parásitos.</li> </ul>

**b. LISTA MODELO DE MEDICAMENTOS ESENCIALES DE LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD<sup>32</sup>**

En la 21° Lista modelo de Medicamentos Esenciales de la OMS, sí se encuentra incluido el medicamento Amfotericina B liposomal 50mg inyectable.

<sup>28</sup> Therapeutic Goods Administration (TGA). Ficha técnica de AMBISOME amphotericin B (amphotericin) B 50mg powder for injection vial [En línea]. Fecha de última Revisión: 9 agosto 2019. [Fecha de consulta: 10 Feb 2021]. URL disponible en: <https://www.ebs.tga.gov.au/ebs/picmi/picmirepository.nsf/pdf?OpenAgent&id=CP-2019-PI-01848-1&d=202102111016933>

<sup>29</sup> Health Canada, Product monograph. AmBisome® liposomal amphotericin B for injection 50 mg Amphotericin B per vial [En línea]. Fecha de última Revisión: 13 de enero 2020. [Fecha de consulta: 10 Feb 2021]. URL disponible en: [https://pdf.hres.ca/dpd\\_pm/00054640.PDF](https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00054640.PDF)

<sup>30</sup> Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). AmBisome liposomal 50 mg polvo para dispersión para perfusión [En línea]. Fecha de última Revisión: Junio/2017. [Fecha de consulta: 10 Feb 2021]. URL disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/61117/FT\\_61117.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/61117/FT_61117.html)

<sup>31</sup> Food and Drugs Administration (FDA). AmBisome (amphotericin B) liposome for injection 50MG/VIAL [En línea]. Fecha de última Revisión: 05/2020 [Fecha de consulta: 10 Feb 2021]. URL disponible en: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2020/050740Orig1s031lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/050740Orig1s031lbl.pdf)

<sup>32</sup> World Health Organization (WHO) WHO model list of essential medicines - 21th edition. 2019. [online]. [Fecha de consulta: 10 Feb 2021]. URL disponible en: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/325771/WHO-MVP-EMP-IAU-2019.06-eng.pdf?ua=1>



<b>6.3 Antifungal medicines</b>	
amphotericin B	<b>Powder for injection: 50 mg in vial (as sodium deoxycholate or liposomal complex).</b>

## XII. RESUMEN

La aspergilosis invasiva (AI) es una infección por especies de *Aspergillus*, un grupo de hongos filamentosos endémicos en todo el mundo. Se estima que la aspergilosis invasiva ocurre en el 5-13% de los receptores de trasplantes de médula ósea, el 5-25% de los pacientes que han recibido trasplantes de corazón o pulmón y el 10-20% de los pacientes que reciben quimioterapia intensiva para la leucemia. En tal sentido, se trata de una enfermedad poco frecuente y de manejo altamente especializado.

La amfotericina B es considerado para el tratamiento de aspergilosis invasiva; sin embargo, la nefrotoxicidad relacionada con la dosis limita su uso generalizado, es por ello se desarrollaron formulaciones lipídicas como la amfotericina B liposomal.

La evidencia sobre el tratamiento de rescate para pacientes con Aspergilosis invasiva que no toleran o no responden a terapias iniciales, refiere lo siguiente:

- Los sumarios incluidos no mencionan a la AmB liposomal como una alternativa de la terapia de rescate. Recomiendan otros medicamentos.
- Las guías de práctica clínica consideran a la AmB liposomal como una alternativa de la terapia de rescate (GPC americanas – A II, y GPC europeas – B II).

En cuanto a la eficacia comparativa entre la amfotericina desoxicolato y la liposomal, no se halló evidencia directa que responda a la pregunta PICO.

En cuanto a la seguridad, las GPC recomiendan el uso de AmB liposomal, en lugar de desoxicolato de amfotericina B, para reducir la toxicidad renal en pacientes con insuficiencia renal o en pacientes que toman múltiples fármacos nefrotóxicos (ATS Grado A-II). Así mismo, es importante considerar lo mencionado por los sumarios, que refieren que AmB liposomal disminuye la nefrotoxicidad, mas no la elimina, la toxicidad renal persistía a dosis acumuladas más altas.

Las fichas técnicas de las agencias reguladoras de Canadá y Estados Unidos, especifican el uso de amfotericina B liposomal para el tratamiento de infecciones sistémicas o diseminadas debidas a *Aspergillus* y otros, en pacientes que son refractarios o intolerantes a la terapia convencional con amfotericina B o pacientes con insuficiencia renal.

El costo del tratamiento con amfotericina B liposomal representaría un aproximado de 10 veces más al costo con el tratamiento con amfotericina B desoxicolato (S/. 211 806.00 vs. S/. 22 599.00).

Finalmente, la amfotericina B liposomal 50 mg/10 mL inyectable, cuenta con registros sanitarios vigente en nuestro país.

## XIII. CONCLUSIONES



En base a la revisión y análisis de la evidencia científica disponible respecto al medicamento Anfotericina B liposomal 50 mg/10 mL inyectable, para el tratamiento aspergilosis invasiva en pacientes adultos con reacción adversa a voriconazol y anfotericina B deoxicolato, el Equipo técnico acuerda **no incluir** el medicamento en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME).