



# UTILIDAD DE ANFOTERICINA B Y CASPOFUNGINA EN MICOSIS INVASIVAS

**Gerencia Operativa de Evaluación y Planificación de  
Medicamentos, Insumos y Prótesis**

**Dirección General Coordinación, Tecnologías y  
Financiamiento en Salud**

**Ministerio de Salud de GCBA**

## 1. INTRODUCCIÓN:

Las infecciones constituyen una complicación frecuente en los pacientes inmunocomprometidos y provocan un aumento considerable de los costos debido a hospitalizaciones y tratamientos específicos. Si bien las infecciones bacterianas son las que ocurren más frecuentemente en éste grupo de pacientes, las infecciones fúngicas representan una causa importante de morbimortalidad.

Clásicamente, los hongos causantes de las principales infecciones micóticas se dividen en las categorías de levaduras (incluyendo *Candida spp*, *Cryptococcus spp*, *Trichosporon spp*), filamentosos o mohos (incluyendo *Aspergillus spp*, *Fusarium spp*, los agentes causantes de la mucormicosis y los dermatofitos), y hongos dimórficos (incluyendo las micosis endémicas debido a *Histoplasma capsulatum*, *Coccidioides immitis*, *Blastomyces dermatitidis*, entre otros).

Los pacientes con neutropenia causada por tratamiento quimioterápico debido a patologías oncológicas son particularmente susceptibles a las infecciones fúngicas invasivas, especialmente aquellos con neutropenia de más de siete días de duración y con neutropenia profunda (recuento de neutrófilos  $<100$  células/  $\text{mm}^3$ ). *Candida spp* y *Aspergillus spp* son los principales responsables de las infecciones fúngicas invasivas en pacientes neutropénicos.

Las infecciones fúngicas invasivas también se producen en otros tipos de huéspedes inmunocomprometidos, incluyendo pacientes con infección por HIV, los receptores de órganos sólidos trasplantados, los receptores de trasplante de células hematopoyéticas (especialmente aquellos con la enfermedad de injerto contra huésped), los pacientes diabéticos con hiperglucemia no controlada, aquellos con defectos en la inmunidad mediada por células y pacientes en tratamiento con ciertos medicamentos que alteran los mecanismos inmunitarios (ej.: glucocorticoides e inhibidores del factor de necrosis tumoral o anti-TNF)

Existe una amplia variedad de fármacos antifúngicos (tabla1) siendo imprescindible su utilización racional para lo cual se deben considerar las características de los pacientes, su espectro de acción, su efectividad y perfil de efectos adversos, las interacciones medicamentosas y los costos asociados.

Anfotericina B liposomal y caspofungina son dos fármacos de alto costo utilizados en pacientes con infecciones micóticas, cuyo perfil de prescripción se encuentra en aumento.

Diversos estudios fármaco económicos han evaluado a los diferentes antifúngicos disponibles en diversos escenarios clínicos: profilaxis, tratamiento empírico, tratamiento anticipado e infecciones documentadas. El costo del tratamiento de las infecciones fúngicas depende de la enfermedad de base (TCH, oncohematológicos, HIV, etc.), del tipo de infección fúngica y la droga antifúngica utilizada y de los efectos adversos asociados.

Tabla 1. Principales agentes antimicóticos de uso actual y mecanismo de acción

Clase	Medicamentos relevantes	Mecanismo de acción
Macrólidos poliénicos	Anfotericina B desoxicolato y formulaciones lipídicas (liposomal y complejo lipídico)	Se une al ergosterol con la formación de un poro en la membrana celular del hongo, alterando la permeabilidad de su pared y la consecuente destrucción de la misma
Triazoles	Fluconazol, Itraconazol, Voriconazol, Posaconazol	Inhiben la síntesis del ergosterol de la membrana celular del hongo por inhibición de la c-4- $\alpha$ demetilasa.
Equinocandinas	Caspofungina, micafungina, anidulofungina	Inhiben la síntesis de $\beta$ -1-3D-glucano de la pared celular fúngica.

## 2. DEFINICIONES

- **Tratamiento profiláctico o profilaxis:** se refiere al uso de un tratamiento antimicrobiano (antibiótico, antifúngico, etc) en forma preventiva.
- **Tratamiento empírico:** uso de agentes antimicrobianos (antibiótico, antifúngico, etc.) antes de determinar la causa de un problema (ej. Fiebre)
- **Tratamiento antifúngico empírico:** se refiere al inicio del uso de un agente antimicótico ante la primera evidencia de posible infección fúngica que usualmente suele ser la persistencia de fiebre de 4 o más días de duración luego de haber iniciado tratamiento antibiótico empírico.
- **Tratamiento anticipado o de anticipación (Preemptive treatment):** se refiere al inicio de un tratamiento más dirigido, en lugar de utilizar uno de amplio espectro. Está indicado sólo en aquellos pacientes con indicios sugestivos de una infección fúngica determinada en base a estudios de laboratorio (Ej.: Antígeno aspergilar galactomanano) o de imágenes como TAC de tórax.
- **Neutropenia:** recuento absoluto de neutrófilos (RAN)  $<500$  células/mm<sup>3</sup>.
- **Neutropenia profunda:** recuento absoluto de neutrófilos  $\leq 100$  células/mm<sup>3</sup>.
- **Neutropenia prolongada:** neutropenia de duración  $\geq 7$  días
- **Infección fúngica invasora** (según Consenso EORTC/MSG<sup>19</sup>):
  - ✓ **Infección probada:** Tinción y/o cultivo que demuestre levaduras u hongo filamentoso en sangre o muestra clínica de cavidad estéril o estudio histológico con evidencia de invasión fúngica.

- ✓ **Infección probable:** Factores del huésped más criterios clínicos y criterios micológicos (ver criterios debajo).
- ✓ **Infección posible:** Factores del huésped más criterios clínicos sin criterios micológicos (ver criterios debajo).

Los criterios diagnósticos incluyen:

**Factores del huésped:**

- Neutropenia
- Receptor de trasplante alogénico
- Uso de corticoides por más de tres semanas
- Uso de inmunosupresores
- Inmunodeficiencia Primaria

**Criterios Clínicos:**

- Enfermedad respiratoria baja (al menos uno): nódulos con o sin halo, creciente aéreo o cavidad.
- Traqueobronquitis
- Rinosinusitis. Sinusitis en estudio de imágenes con (al menos uno): dolor agudo, escara nasal, compromiso de paredes óseas de cavidad paranasal.
- Infección del sistema nervioso central (al menos uno): lesiones focales o reforzamiento meníngeo.
- Candidiasis diseminada (al menos uno post-candidemia): lesión en “ojo de buey” en hígado/bazo o exudados en la retina.

**Criterios micológicos:**

- Directos: tinciones o cultivos positivos
- Indirectos: galactomanano o b (1-3)-D-glucano

- **Enfermedad Injerto contra Huésped (EICH):** es una complicación común del trasplante alogénico de médula ósea y se refiere a la aparición, en forma aguda o crónica de un desorden multisistémico que ocurre cuando células del sistema inmune trasplantadas (injerto) reconocen los tejidos del receptor del trasplante (huésped) como extrañas e inician una reacción inmune que causa enfermedad en el receptor del trasplante<sup>21</sup>.

**3. CATEGORIZACIÓN DE PACIENTES NEUTROPÉNICOS FEBRILES EN ALTO Y BAJO RIESGO DE INFECCIONES SEVERAS.**

En las últimas décadas se han publicado numerosos trabajos que intentan identificar pacientes neutropénicos febriles (NF) de bajo riesgo, pasibles de recibir una terapia menos agresiva, incluyendo el manejo ambulatorio y el tratamiento oral.

La mayoría de los expertos coincide en considerar pacientes de **ALTO RIESGO** a aquellos en los cuales la expectativa de prolongación de la neutropenia es mayor de 7 días. (> 7 días de duración) o profunda, clínicamente inestables (dolor no controlado, alteración del sensorio, hipotensión), con comorbilidades significativas (cáncer en progresión, EPOC, performance status pobre, edad avanzada), aquellos con tipos especiales de cáncer como leucemia aguda o síndromes linfoproliferativos o que recibirán un esquema quimioterápico intenso (para leucemia o trasplante hematopoyético).

La Sociedad Argentina de Infectología (SADI) recomienda el uso del **Score de la MASCC**

**Tabla 2.** Puntuación del score de la Multinational Association for Supportive Care in Cancer (MASCC). No aplica a menores de 16 años.

Puntuación Máxima: 26	
Punto de corte: 21 (S=71%, E=48%, VPP=94%)	
Condición	Puntaje
Gravedad de la enfermedad: leve o ausente*	5
Sin hipotensión	5
Sin enfermedad obstructiva crónica	4
Tumor sólido u oncohematológico sin IFI	4
Sin deshidratación	3
Gravedad de la enfermedad: moderada*	3
Ambulatorio	3
Menor de 60 años	2
*Se evalúa una sola vez. La gravedad de la enfermedad es valorada según escala visual de 1 a 9, y en referencia a la pregunta formulada al ingreso: ¿cuán enfermo se ve el paciente?: nada:1-2;leve:3-4; moderado: 5 ;grave: 6-7; moribundo: 8-9.	

(Tabla2. *Multinational Association for Supportive Care in Cancer*) para identificar el riesgo de los pacientes en desarrollar infecciones severas<sup>1</sup>. Según este score, los pacientes se clasifican en:

**BAJO RIESGO:** pacientes con score MASCC  $\geq$  de 21 puntos. Según el modelo de la MASCC, este grupo de pacientes tiene un riesgo de complicaciones menor del 5% y menos del 1% de riesgo de mortalidad. Algunos pacientes seleccionados de este grupo podrían recibir tratamiento ambulatorio y/o por vía oral. La IDSA (Sociedad Americana de

enfermedades Infecciosas) considera dentro de este grupo de pacientes, a aquellos en los cuales se prevee una neutropenia de <7 días de duración, sin comorbilidades activas, clínicamente estables y sin alteración de la función renal ni hepática.

**ALTO RIESGO:** pacientes con score MASCC <21 puntos. La IDSA considera dentro de este grupo a pacientes con:

- ✓ Neutropenia profunda (RAN <100 cél/ml) o prolongada anticipada (duración prevista >7 días).
- ✓ Presencia de comorbilidades incluyendo:

- Inestabilidad hemodinámica
- Mucositis oral o intestinal
- Síntomas gastrointestinales como dolor abdominal, náuseas y vómitos
- Cambios del sensorio o alteraciones neurológicas
- Infección de catéter vascular
- Nuevos infiltrados pulmonares, hipoxemia o EPOC de base

✓ Evidencia de insuficiencia hepática o renal<sup>2</sup>.

En niños los criterios de alto riesgo<sup>20</sup> son los que se describen en la Tabla 3.

<b>TABLA 3. Factores de alto riesgo en niños con neutropenia y fiebre</b>
<b>1. Al ingreso del paciente</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mal estado general</li> <li>• Celulitis de cara, pericatéter o perineal</li> <li>• Gingivitis necrotizante</li> <li>• Mucositis grave</li> <li>• Enteritis</li> <li>• Dificultad respiratoria grave</li> <li>• Enfermedad de base de riesgo*</li> <li>• Expectativa de tener neutropenia mayor de 7 días de duración</li> <li>• Presencia de signos marcados de comorbilidad graves asociados</li> <li>• PCR &gt; 90 mg/l</li> <li>• Plaquetas &lt; 50.000/mm<sup>3</sup></li> <li>• Neutrófilos o monocitos &lt; 100/mm<sup>3</sup></li> <li>• Quimioterapia reciente (últimos 7 días)</li> </ul>
<b>2. A las 48-72 h</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hemocultivos positivos</li> <li>• Persistencia de la fiebre</li> <li>• Foco clínico no controlado</li> <li>• Aparición de signos de comorbilidad</li> <li>• Aparición de signos clínicos (punto 1)</li> </ul>
<p>* Segundo tumor, segundo tratamiento, recaída, compromiso de la médula ósea, enfermedad genética asociada, tratamiento muy mielotóxico.</p>

#### **4. ANFOTERICINA B Y CASPOFUNGINA**

##### **4.1. ANFOTERICINA B DESOXICOLATO (AMB-d):**

La anfotericina B es un antifúngico de amplio espectro producido por *Streptomyces nodosus*. Tiene muy buena actividad in vitro contra la mayoría de *Candida spp.*, *Aspergillus spp.* y otros hongos filamentosos. Se acepta que las anfotericinas asociadas a lípidos tienen el mismo espectro in vitro que la anfotericina B<sup>6</sup>.

Inicialmente, la anfotericina B se infunde a una dosis de 0,25 mg/kg en 6 h y se la aumenta diariamente 0,25 mg/kg hasta llegar a la dosis deseada. En casos graves, el aumento diario puede ser más rápido. En pediatría, la dosis de mantenimiento se puede infundir en 2-6 h y oscila entre 0,75 mg y 1,5 mg/kg/día (dosis máxima 50 mg/día). (Tabla 4)

Los principales efectos adversos son los relacionados con la infusión y la nefrotoxicidad. Los primeros incluyen escalofríos, fiebre, náuseas, vómitos, flebitis, dolores generalizados, convulsiones y cefaleas. La nefrotoxicidad es el efecto adverso más relevante por estar asociada con mayor morbimortalidad, requerimiento de hemodiálisis, prolongación de la estadía hospitalaria y mayores costos.

La definición de nefrotoxicidad asociada al uso de anfotericina B, difiere entre distintos autores e incluye: un aumento de la creatinemia de 0,4 mg/dl, un incremento de la creatinina al doble de su valor basal, un incremento al doble del valor basal y que supera los 1,2 mg/dl y un aumento de más del 20% de la depuración de creatinina<sup>7</sup>.

El compromiso renal es glomerular y tubular. La afectación glomerular se evidencia por aumento de la concentración plasmática de urea y creatinina, y el tubular por acidosis tubular distal, hipocaliemia, hipomagnesemia y menor concentración de la orina. Debido a la tubulopatía, existe pérdida urinaria de potasio, magnesio y bicarbonato. Asimismo, hay menor producción de eritropoyetina. Más del 25% de los pacientes que la reciben pueden sufrir hipokalemia e hipomagnesemia<sup>24</sup>.

Existen **factores que aumentan la morbilidad renal** de la anfotericina, como la presencia de hipoflujo renal, hiponatremia y el uso de otros fármacos nefrotóxicos (por ej., inhibidores de la calcineurina, furosemida, aminoglucósidos, cisplatino e ifosfamida, entre otros). Diversos autores han sugerido que, para prevenir el daño renal, se puede infundir 10-15 ml/ kg de solución salina previo a la administración de anfotericina B<sup>22</sup>.

Algunos estudios sugieren que la nefrotoxicidad de la anfotericina b desoxicolato puede disminuirse mediante el uso de infusión continua. Un ECCA realizado por Urs Erikson y col<sup>8</sup>, concluyó que el uso de infusión continua produjo menos efectos adversos y redujo en forma significativa la nefrotoxicidad cuando se comparó con pacientes que recibieron infusiones rápidas (<6 hs) sin incrementar la mortalidad asociada a la infección fúngica.

El aporte de cloruro de sodio también ha sido descrito como protector de la función renal en prematuros.

## 4.2. FORMULACIONES LIPÍDICAS DE LA ANFOTERICINA B

Las formulaciones de anfotericina B asociadas a lípidos permiten un aumento de la dosis y tienen mejor distribución en el sistema reticuloendotelial. En general tienen menores efectos adversos asociados a la infusión y, en teoría, menor toxicidad renal que la anfotericina B desoxicolato. A pesar de estas ventajas, que permitirían un índice de seguridad más alto, no está claro aún si alguna formulación lipídica es mejor que otra, cuál es la indicación de comenzar el tratamiento con alguna de ellas y si los parámetros farmacoeconómicos justifican su uso en lugar de la anfotericina B desoxicolato.

#### 4.2.1. Anfotericina B liposomal (AMB-L)

Es una formulación liofilizada de anfotericina B incorporada dentro de un pequeño liposoma unilamelar. Tiene muy buena actividad contra la mayoría de *Candida spp.*, *Aspergillus spp.* y otros hongos filamentosos.<sup>7</sup>

Está aprobada por disposición de **ANMAT 2183/13** para las siguientes indicaciones:

- ✓ Tratamiento de pacientes con infecciones causadas por *Aspergillus spp.*, *Candida spp.*, y *Cryptococcus spp.* refractarias al tratamiento con anfotericina B desoxicolato o en pacientes en quienes el grado de insuficiencia o toxicidad renal resultan inaceptables para el uso de AMB-d-
- ✓ Tratamiento empírico de presunta micosis en pacientes neutropénicos febriles.
- ✓ Tratamiento de la leishmaniasis visceral. En pacientes inmunocomprometidos, tratados con AMB-L, la tasa de recaídas fue elevada.

#### 4.2.2. Anfotericina B complejo lipídico:

Es una suspensión de anfotericina B que forma complejos con 2 fosfolípidos en una proporción molar fármaco: lípido 1:1. Espectro: Es más efectiva contra candidiasis, aspergilosis, criptococosis, fusariosis, coccidioidomicosis, zigomicosis (no lo pusieron en la clasificación) y blastomicosis.<sup>29</sup> La dosis recomendada es de 3-5 mg/kg/día. La velocidad de infusión es 2,5 mg/kg/h (Tabla 4).

Está aprobada por disposición de **ANMAT 2589/11** para las siguientes indicaciones:

- ✓ Tratamiento de la candidiasis invasiva grave
- ✓ Tratamiento de las micosis sistémicas graves como aspergilosis, criptocosis, fusariosis, zigomicosis, blastomicosis y coccidioidomicosis en pacientes que no han respondido con AMB-d u otros agentes antifúngicos sistémicos, en pacientes con insuficiencia renal u otras contraindicaciones para el uso de AMB-d o en pacientes que han desarrollado nefrotoxicidad con el uso de AMB-d.
- ✓ Tratamiento de la leishmaniasis visceral
- ✓ Profilaxis secundaria de la leishmaniasis visceral en pacientes con infección por HIV y recuento de CD4 <200cel/mm<sup>3</sup>.

Dadas las distintas formulaciones lipídicas, es dable preguntarse si alguna es superior a otra. Hay un solo estudio randomizado que compara dos formulaciones lipídicas de anfotericina (anfotericina liposomal vs anfotericina complejos lipídicos) en pacientes con cáncer y neutropenia. En éste, si bien la eficacia clínica fue similar, las reacciones relacionadas con la infusión y la nefrotoxicidad fueron mayores en el grupo de “anfotericina complejos lipídicos”, si bien el incremento de creatinina fue modesto y ningún paciente fue a diálisis<sup>25</sup>.

### 4.3. CASPOFUNGINA

La caspofungina es un agente antifúngico de la familia de las equinocandinas, que posee un claro espectro de acción, frente a *Candida spp.* y *Aspergillus spp.* Actúa inhibiendo la síntesis de (1,3) D-glucano que un componente de la pared celular del hongo y que, al no estar presente en la pared de las células de los mamíferos, explicaría la escasa incidencia de efectos adversos. La caspofungina ha mostrado ser efectiva en la candidiasis esofágica y candidiasis invasiva, como tratamiento de la aspergilosis y como tratamiento empírico de pacientes adultos con neutropenia y fiebre. Es importante destacar que presenta poco potencial de resistencia. Su aparente baja toxicidad y falta de interacciones convierten la caspofungina en una alternativa útil para la profilaxis y el tratamiento de infecciones fúngicas. A pesar de haber sido aprobada por la Administración de Alimentos y Medicamentos (Food and Drug Administration; FDA, por sus siglas en inglés) para su uso en niños mayores de 3 meses, la experiencia en pediatría es aún escasa<sup>9</sup>. Está aprobada por disposición de **ANMAT 0236/12** para las siguientes indicaciones:

- ✓ Tratamiento empírico para infecciones fúngicas presuntas en pacientes neutropénicos con cuadros febriles.
- ✓ Candidemia y las siguientes infecciones por *Candida*: abscesos intra-abdominales, peritonitis e infecciones del espacio pleural.
- ✓ Tratamiento de la candidiasis esofágica
- ✓ Tratamiento de la aspergilosis invasiva refractarios o intolerantes a otras terapias (por ej. Anfotericina B, formulaciones lipídicas de anfotericina B, itraconazol).
- ✓ La administración de caspofungina debe ser iniciada por un médico con experiencia en el tratamiento de infecciones fúngicas invasoras.

Presenta una alta unión a proteínas, con amplia distribución en hígado, bazo y pared intestinal, y escasamente en LCR. No posee nefrotoxicidad, no requiere ajuste en IR y no es dializable; su dosis debe ajustarse en la insuficiencia hepática moderada y se contraindica en la grave<sup>23</sup>.

**Pacientes adultos:** Se debe administrar una sola dosis de carga de 70 mg en el día 1, seguida de 50 mg diarios posteriormente. En pacientes que pesen más de 80 kg, después de la dosis de carga inicial de 70 mg, se recomienda caspofungina 70 mg a diario. No es necesario ningún ajuste de dosis en función del sexo o de la raza.

***Pacientes pediátricos (de 12 meses a 17 años):*** la dosificación se deberá basar en la superficie corporal del paciente. Se recomienda una dosis de ataque de 70 mg/m<sup>2</sup> seguido de 50 mg/m<sup>2</sup>/día sin superar la dosis diaria de 70 mg.

La seguridad y la eficacia de caspofungina no han sido estudiadas suficientemente en ensayos clínicos que incluyan a recién nacidos y lactantes menores de 12 meses. Se aconseja precaución al tratar este grupo de edad. Los pocos datos que existen sugieren que puede considerarse el uso de caspofungina a una dosis de 25 mg/m<sup>2</sup> al día en recién nacidos y lactantes (menores de 3 meses) y caspofungina a una dosis de 50 mg/m<sup>2</sup> al día en niños (de 3 a 11 meses).

### **Otras equinocandinas:**

Existen en el mercado otras dos equinocandinas (micafungina y anidulafungina), con las que caspofungina comparte propiedades y espectro antimicótico, difiriendo, desde el punto de vista clínico, fundamentalmente en algunas interacciones y experiencia clínica. Existe entre ellas, además, variabilidad en términos de costos que debe ser considerada.

Respecto a las diferencias entre estas, una revisión que publicó recientemente la Sociedad Argentina de Infectología concluye en que “Las equinocandinas tienen más similitudes que diferencias entre sí. Caspofungina cuenta con mayor número de indicaciones aprobadas y más cantidad de estudios clínicos. Micafungina ha sido más estudiada en recién nacidos y niños. Anidulafungina es la que cuenta con menor perfil de interacciones farmacológicas. Solo un estudio las comparó entre sí (caspofungina vs micafungina en candidiasis invasiva), y los resultados fueron prácticamente idénticos para ambas. La decisión de escoger entre una u otra equinocandina, se basa en las condiciones clínicas y el uso de medicamentos concomitantes del paciente. En el escenario de candidiasis, no hay evidencia que haga preferir una equinocandina sobre otra. Las equinocandinas, específicamente caspofungina y micafungina, son medicamentos alternativos para el tratamiento de la aspergilosis invasora. Aunque hay evidencia de su utilidad in vitro, hay pocos datos clínicos.

La gran discusión es el lugar que ocupan las equinocandinas en el tratamiento empírico de pacientes con sospecha de candidemia/candidiasis invasiva.

En los pacientes neutropénicos, posiblemente las equinocandinas tengan un lugar en el manejo de aquellos sujetos que persisten febriles a pesar del tratamiento antibiótico y que no presentan evidencias de aspergilosis (tomografía computada y biomarcadores negativos).

En pacientes no neutropénicos se podría afirmar que, si bien la evidencia es todavía escasa, es posible que las equinocandinas pudieran constituir una alternativa de elección para el manejo de pacientes con candidemia invasiva, particularmente en sujetos con cuadros graves o en terapia intensiva, o que hubieran estado expuestos a azólicos. De todos modos, esta posición no es unánimemente compartida por todos los especialistas, debiendo evaluarse en la decisión

terapéutica los elementos favorables (acción fungicida, escasa toxicidad, pocas interacciones, buen perfil PK/PD) con otros más bien negativos (mayores costos de adquisición, escasa evidencia científica, riesgo de resistencia).

Partiendo estrictamente de la evidencia científica, no se dispone de estudios bien diseñados, específicamente conducidos en pacientes críticos ni neutropénicos con candidiasis probada. En contextos donde el costo no es una limitación, deben preferirse las opciones que a igual eficacia, han demostrado ser más seguras ya que es la toxicidad asociada la que parece dictar las recomendaciones. Sin embargo, no parece evidenciarse gran diferencia en la eficacia ni una clara superioridad de las equinocandinas por sobre sus comparadores<sup>26</sup>.

## 5. DURACIÓN DE LOS TRATAMIENTOS

La duración de los tratamientos depende de:

- el tipo y localización de la micosis
- la enfermedad de base del huésped
- la resolución de la neutropenia
- la función del injerto si existe trasplante
- la evolución de la infección.

Por ejemplo, la duración del tratamiento de la candidemia sin focos a distancia es de 2 semanas luego de negativizados los cultivos y resueltos la signos/síntomatología atribuible a la candidemia; pudiéndose prolongar de acuerdo al foco<sup>16</sup>. La duración del tratamiento empírico debe basarse en la respuesta clínica del paciente.

En pacientes neutropénicos el tratamiento empírico se mantiene hasta 72 horas después de la resolución de la neutropenia (RAN>500). Si los pacientes presentan una infección fúngica, deberán recibir tratamiento durante 14 días como mínimo y el tratamiento deberá continuar por lo menos durante 7 días después de la resolución de la neutropenia y los síntomas clínicos. La duración del tratamiento de la candidiasis invasora debe basarse en la respuesta clínica y microbiológica del paciente. Después de que los signos y los síntomas de candidiasis invasora hayan mejorado y de que los cultivos sean negativos, puede considerarse un cambio a un tratamiento antifúngico oral. En general, el tratamiento antifúngico debe continuar durante al menos 14 días después del último cultivo negativo.

La duración del tratamiento de la aspergilosis invasora se debe establecer caso por caso y debe basarse en la gravedad de la enfermedad subyacente, en la recuperación de la inmunosupresión y en la respuesta clínica del paciente. Sin embargo, los datos disponibles sugieren que

caspofungina se sigue tolerando bien con ciclos más largos de tratamiento (hasta 162 días en pacientes adultos y hasta 87 días en pacientes pediátricos).

## 6. COSTOS

Los costos de las anfotericinas varían entre sí, siendo muchísima más económica la anfotericina B desoxicolato (Tabla 4).

Tabla 4. Dosis diaria, administración, presentación y costos de los diferentes tipos de anfotericina B

	Anfotericina B (AB)	Anfotericina B Complejo Lipídico (ABCL)	Anfotericina B Liposomal (AL)
Dosis	Empírica: 0,75 mg/kg/día Cándida: 1 mg/kg/día Aspergillus spp: 1.5 mg/kg/día	3-5 mg/kg/día	Empírico: 3 mg/kg/día Tratamiento: 3-5 mg/kg/día (dosis máx en pediatría: 250 mg/día)
Administración	Infusión endovenosa durante 2-3 hs. Para dosis mayores a 1 mg/kg infundir en 3-6 hs.	Infusión endovenosa a velocidad de 2,5 mg/kg/h. Si el tiempo de infusión supera las 2 hs., mezclar el contenido agitando la bolsa de infusión cada 2 hs	Infusión endovenosa en un período de 120 min
Presentación	<b>Frasco ampolla: 50 mg</b>	Frasco ampolla (suspensión): 100 mg	Frasco ampolla (polvo liofilizado): 50 mg
Costo del vial#	\$242,73 (Richet®)	\$9743,74 (Abelcet®)	\$6648,47 (Ambisome®)

#Costos de formulaciones de anfotericina B a valores Kairos: Octubre 2016

A modo de ejemplo, en la Argentina, en octubre de 2016, para un paciente adulto de 75 kg, el costo aproximado diario del tratamiento a valores Kairos es:

- Anfotericina B: \$485,00 (a razón de 1 mg/kg, uso de 2 ampollas)
- Anfotericina B complejo lipídico: \$29.231 (3 mg/kg, uso de 3 ampollas)
- Anfotericina B liposomal: \$33.242,00 (3 mg/kg, uso de 5 ampollas).

Al indicar el fármaco, corresponde considerar también el costo del compromiso renal, que potencialmente puede variar de uno leve a otro de tal gravedad que requiera diálisis. En adultos se ha descrito que un 15% de pacientes tratados con anfotericina B requirieron hemodiálisis. En pediatría, solo una serie describe la necesidad de diálisis en 2,4% de 531 pacientes tratados con anfotericina B complejo lipídico.

## 7. USOS DE ANFOTERICINA B Y CASPOFUNGINA

Se describirán a continuación, los escenarios clínicos más frecuentes que requieren de la utilización de drogas antifúngicas.

## 7.1. PROFILAXIS DE INFECCIONES FÚNGICAS INVASIVAS

### 7.1.1. Profilaxis primaria para prevención de micosis profundas (*Candida spp*, *Aspergillus spp.*) en pacientes en plan de trasplante alogénico de médula la ósea.

El riesgo de candidiasis invasiva es alto en pacientes sometidos a trasplante de médula ósea y es usualmente causada por diseminación de especies de *Candida spp* que colonizan el tracto gastrointestinal. Durante la fase postrasplante (hasta 45 días postinjerto), el riesgo de candidiasis invasiva es importante dada la presencia de neutropenia, mucositis severa y catéter venoso central, durante este período. En la fase II postrasplante, el riesgo de candidiasis invasiva está relacionado a la presencia de catéter venoso central y al desarrollo de enfermedad injerto contra huésped (EICH o sus siglas en inglés GVHD: graft versus host disease) gastrointestinal.

#### ✓ Población pediátrica (1 mes a <19 años):

Fluconazol 6-12 mg/kg/día (máximo 400 mg/día) IV ó VO desde el inicio de la **preparación hasta el trasplante**. La duración total del tratamiento no está claramente establecida y algunos autores sugieren su mantenimiento incluso por períodos de hasta 75 días postrasplante. Cuando el fluconazol se encuentre contraindicado, se recomienda utilizar equinocandinas (caspofungina). Ajustar la dosis en insuficiencia renal<sup>1</sup>.

Cabe destacar que fluconazol no es efectivo contra *Candida krusei* y tiene actividad variable contra *C. glabrata*, por lo cual en pacientes colonizados por estas especies, el uso de fluconazol no está recomendado.

En pacientes cursando **enfermedad de injerto contra huésped (EICH) aguda clase II a IV ó crónica**.

- En niños >1 mes y <13 años usar fluconazol 6-12 mg/kg/día (máximo 400 mg/día) IV o VO<sup>1</sup>.
- En niños > de 13 años, en nuestro medio se utiliza como primera línea de tratamiento voriconazol a dosis de 4-7 mg/kg/cada 12hs EV ó VO: < 40 kg: 100 mg c/12h y en > 40 kg: 200 mg c/12h. Alternativa: posaconazol 200 mg tres veces al día. El tratamiento se realiza desde el diagnóstico hasta la resolución del cuadro. Cuando voriconazol o posaconazol está contraindicado, usar fluconazol 6-12 mg/kg/día (máximo 400 mg/día) IV ó VO<sup>1</sup>.

#### ✓ Población adulta:

Se recomienda el uso de fluconazol en dosis de carga de 12 mg/día (máximo 800 mg) y mantenimiento con dosis de 6 mg/kg/día. Cabe destacar que el fluconazol no es efectivo contra *Candida krusei* y tiene actividad variable contra *C. glabrata*, por lo cual en pacientes que están colonizados por estas especies, el uso de fluconazol no está recomendado.

La Guía del CDC 2010 considera que fluconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol, micafungín, y caspofungina son todas alternativas aceptables para profilaxis en pacientes adultos sometidos a trasplante de médula ósea.

Una revisión sistemática Cochane<sup>5</sup> concluyó que voriconazol vs. fluconazole tienen efectividad similar en la profilaxis de infecciones micóticas en pacientes sometidos a trasplante alogénico de médula ósea.

La profilaxis contra *Candida* con voriconazol (dosis 4mg/kg EV dos veces al día o 200 mg VO dos veces al día) también ha mostrado ser tan efectiva como el fluconazol o itraconazol (200 mg VO dos veces al día).

Micafungina, 50 mg/día EV y posaconazol, 200 mg VO tres veces al día son indicaciones aceptables pero limitadas por su alto costo (BI)

La utilidad de la profilaxis contra infección por *Aspergillus* en pacientes sometidos a trasplante alogénico o autólogo de médula ósea, no ha sido demostrada. Sin embargo puede recomendarse su uso en pacientes:

- 1) con antecedente de aspergilosis invasiva (A-III)
- 2) neutropenia anticipada mayor a dos semanas (C-III)
- 3) antecedente de neutropenia prolongada en período inmediato previo al trasplante(CIII)<sup>1</sup>

En estos pacientes con alto riesgo de aspergilosis, la profilaxis con micafungina o caspofungina es efectiva y bien tolerada. Sin embargo, el alto costo y la necesidad de administración parenteral son limitantes para la recomendación y uso de estos agentes. El perfil de efectos adversos de la anfotericina B deoxicolato, hace que su uso en profilaxis no sea recomendado como primera línea a pesar de su amplio espectro de actividad. Sin embargo, es una alternativa para la profilaxis de aspergilosis invasiva, pero deben considerarse cuidadosamente los riesgos asociados a su toxicidad.

### **7.1.2. Profilaxis primaria para prevención de micosis profundas en pacientes sometidos a trasplante autólogo de médula ósea**

Las infecciones micóticas invasivas son menos frecuentes en pacientes sometidos a trasplante autólogo de médula ósea por lo cual la mayoría de estos pacientes no requieren tratamiento profiláctico.

El riesgo de candidiasis invasiva es mayor durante la Fase I y es mínimo una vez resuelta la mucositis y la neutropenia.

La indicación de profilaxis está recomendada en los siguientes subgrupos:

- 1) Pacientes que presentan o en los que se prevee neutropenia >7 días.
- 2) Pacientes con daño mucoso (mucositis) derivado de regímenes de quimioterapia intensivos.
- 3) Pacientes que recibieron esquemas recientes con análogos de las purinas.

✓ Población pediátrica (1 mes a <19 años):

Se recomienda usar fluconazol en dosis de 6-12 mg/kg/día (máximo 400 mg/día) IV ó VO desde el inicio de la **preparación hasta el trasplante**<sup>1</sup>.

En niños > de 13 años, en nuestro medio se utiliza como primera línea de tratamiento voriconazol a dosis de 4-7 mg/kg/cada 12hs EV ó VO: < 40 kg: 100 mg c/12h y en > 40 kg: 200 mg c/12h. Alternativa: posaconazol 200 mg tres veces al día. El tratamiento se realiza desde el diagnóstico hasta la resolución del cuadro. Cuando voriconazol o posaconazol está contraindicado, usar fluconazol 6-12 mg/kg/día (máximo 400 mg/día) IV ó VO<sup>1</sup>.

✓ Población adulta:

Se recomienda el uso de fluconazol en dosis de carga de 12 mg/día (máximo 800 mg) y mantenimiento con dosis de 6 mg/kg/día. (CDC candidiasis). Cabe destacar que el fluconazol no es efectivo contra *Candida krusei* y tiene actividad variable contra *C. glabrata*, por lo cual en pacientes que están colonizados por estas especies, el uso de fluconazol no está recomendado. Las alternativas de profilaxis son las mismas que las consideradas en pacientes sometidos a trasplante alogénico de MO.

**7.1.3. Profilaxis en Pacientes con Leucemia Mieloide Aguda (LMA) o Síndrome Mielodisplásico (SMD) en tratamiento con quimioterapia (QT) asociada a neutropenia.**

✓ Población pediátrica (1 mes a <19 años):

Fluconazol 6-12 mg/kg/día (máximo 400 mg/día) IV o VO durante la QT asociada a neutropenia. En niños > de 13 años, con alto riesgo de aspergilosis invasiva (tasa de infección en institución hospitalaria >6%) considerar el uso profiláctico de antifúngicos. En nuestro medio se utiliza como primera línea de tratamiento voriconazol a dosis de 4-7 mg/kg/cada 12hs EV ó VO: < 40 kg: 100 mg c/12h y en > 40 kg: 200 mg c/12h. Alternativa: posaconazol 200 mg tres veces al día. El tratamiento se realiza desde el diagnóstico hasta la resolución del cuadro. Cuando voriconazol o posaconazol está contraindicado, usar fluconazol 6-12 mg/kg/día (máximo 400 mg/día) IV ó VO<sup>1</sup>. Posaconazol se relacionó con un menor riesgo de desarrollo de aspergilosis invasiva y con una mayor supervivencia cuando se lo comparó con fluconazol o itraconazol en pacientes con LMA o SMD. Sin embargo, la tasa de eventos adversos serios fue estadísticamente mayor con posaconazol. Por otro lado, el posaconazol, sólo está disponible para su administración vía oral, la cual debe asegurarse junto a comidas con alto contenido graso para que mejore su absorción. Por estas razones, la biodisponibilidad está condicionada a su administración con la ingesta y a la composición de la dieta. Adicionalmente, las interacciones medicamentosas con drogas que se utilizan en los esquemas quimioterápicos como la ciclofosfamida, la vincristina que también tienen metabolismo hepático, constituyen otro aspecto de preocupación en relación a la

concentración efectiva en sangre y su efectividad concomitante, por lo cual estos aspectos deben ser considerados cuando se co-administra posaconazol con éstos agentes quimioterápicos.

✓ Población adulta:

Se recomienda el uso de fluconazol en dosis de carga de 12 mg/día (máximo 800 mg) y mantenimiento con dosis de 6 mg/kg/día. Cabe destacar que el fluconazol no es efectivo contra *Candida krusei* y tiene actividad variable contra *C. glabrata*, por lo cual en pacientes que están colonizados por estas especies, el uso de fluconazol no está recomendado. Es importante considerar, además, que el fluconazol no brinda cobertura contra *Aspergillus* u otros hongos filamentosos.

Las alternativas de profilaxis son las mismas que las consideradas en pacientes sometidos a trasplante alogénico de MO.

Voriconazol ha probado ser tan efectivo como fluconazol o itraconazol en la profilaxis contra *Candida* en pacientes sometidos a trasplante alogénico, por lo que su rol en la profilaxis de pacientes de alto riesgo con leucemia aguda es promisorio. La profilaxis contra *Candida* y *Aspergillus* con caspofungina es efectiva y bien tolerada. Sin embargo, el alto costo y la necesidad de administración endovenosa son limitantes para el uso de estos agentes.

El perfil de efectos adversos de la anfotericina B deoxicolato, hace que su uso en profilaxis no sea recomendado como primera línea a pesar de su amplio espectro de actividad.

La profilaxis contra aspergilosis está recomendada en pacientes con Leucemia Mieloide Aguda en tratamiento quimioterápico de inducción cuando la tasa de infección por asperillus es  $\geq 6\%$  o en aquellos con antecedentes de infección previa por hongos filamentosos. El beneficio de esta profilaxis no ha sido establecida para quimioterapia de consolidación post remisión y no está recomendada como profilaxis de rutina. En estos pacientes, considerar el uso profiláctico de posaconazol 200 mg tres veces al día.

El Itraconazol 200 mg dos veces al día VO tiene actividad contra infección por *Aspergillus* pero son escasos los estudios que evalúan su utilidad en profilaxis. Por otro lado, su uso VO es limitado debido a su pobre tolerancia. A pesar que el voriconazol se utiliza como tratamiento profiláctico en algunos centros, no hay estudios con número suficiente de pacientes con LMA o SMD que hayan demostrado su utilidad.

La duración apropiada de la profilaxis antifúngica no ha sido establecida. En pacientes con LMA, la finalización del tratamiento generalmente coincide con la reconstitución mieloide.

**7.1.4. Profilaxis en pacientes oncológicos en los que se prevee neutropenia (NO LMA, Sme mielodisplásico ni trasplantados hematopoyéticos)**

Se recomienda no hacer profilaxis antifúngica en pacientes oncológicos que no sean portadores de LMA, síndromes mielodisplásicos o sometidos a trasplante de MO aún en los que se prevee neutropenia  $> 7$  días.

La profilaxis antifúngica no está recomendada en pacientes en los que la expectativa de duración de neutropenia sea inferior a 7 días (A-III)<sup>1</sup>.

## 7.2. TRATAMIENTO EMPÍRICO

La anfotericina B desoxicolato (AMB-d) ha sido durante muchos años el antifúngico de elección; sin embargo, su nefrotoxicidad y las reacciones relacionadas con su infusión han motivado la realización de estudios con nuevas alternativas de drogas antimicóticas como formulaciones lipídicas de anfotericina B (liposomal y complejo lipídico), itraconazol, fluconazol, voriconazol y caspofungina<sup>9</sup>.

### 7.2.1. Pacientes oncológicos con neutropenia febril

La fiebre es una manifestación frecuente en el curso de la neutropenia inducida por quimioterapia. Se calcula que ocurre en el 10%–50% de los pacientes con tumores sólidos y en un 80% de aquellos con patología oncohematológica durante el primer ciclo de quimioterapia. En la mayoría de los pacientes no se podrá determinar etiología infecciosa. La infección clínicamente establecida ocurre en el 20%–30% de los episodios febriles y los sitios más comúnmente comprometidos son el tracto respiratorio, el intestinal y la piel. La bacteremia está presente en el 10%–25% de todos los pacientes, siendo más común en los casos de neutropenia prolongada o profunda.

Los pacientes neutropénicos febriles deben recibir tratamiento con antibióticos de amplio espectro, con niveles bactericidas apropiados, baja toxicidad y en lo posible, de bajo costo<sup>10</sup>. Las infecciones micóticas, tienden a producirse más tarde en el curso de la neutropenia que las infecciones bacterianas y representan el 2-10 % de las infecciones confirmadas microbiológicamente en los pacientes neutropénicos febriles<sup>9</sup>. Aproximadamente, el 30% de los pacientes que continúan con neutropenia y fiebre luego de 4 días de iniciada la terapéutica antibiótica, tiene invasión sistémica de agentes micóticos, la mayoría causados por *Candida spp* y *Aspergillus spp.* (ref. bibliográfica 3 de la SADI)<sup>9</sup>.

En una revisión de la literatura, la Sociedad Argentina de Infectología, concluye que el 80-90 % de las infecciones fúngicas son causadas por *Candida spp.* (*Candida albicans*, *Candida tropicalis*, *Candida glabrata*, etc.) mientras que *Aspergillus spp.* (*Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus flavus*) *Fusarium spp.*, *Pseudallescheria boydii*, *Scedosporium sp.*, *Rhizopus spp.* y *Mucor spp.* representan el 10 a 20 % de los aislamientos.

Asimismo, la SADI menciona que el uso de los nuevos azólicos ha hecho emerger otros hongos como *Fusarium spp.* y *Zygomycetes*; se trata de hongos filamentosos ambientales ubicuos para

pacientes inmunocompetentes, que suelen aparecer luego de la segunda semana de neutropenia.

En la Argentina se desarrolló el primer registro multicéntrico de vigilancia epidemiológica de micosis invasivas de hongos filamentosos en pacientes inmunocomprometidos no HIV (REMIIN)<sup>11</sup>. Los datos preliminares recolectados en el estudio REMIIN en el que participaron 11 centros nacionales, entre Marzo 2010 y Mayo de 2012, reportaron un total de 57 pacientes con micosis documentadas o probables, siendo el principal aislamiento *Aspergillus spp.* seguido por *Fusarium spp.* y *Zygomycetes*, en coincidencia con los datos publicados en la literatura mundial.

El tratamiento antifúngico empírico es instituido para tratar anticipadamente una infección micótica “oculta” en pacientes neutropénicos con fiebre persistente más allá de 4-7 días y que han recibido tratamiento antibiótico.

Se estima que aproximadamente 22%-34% de los pacientes oncológicos neutropénicos recibirá tratamiento empírico bajo este criterio, aunque sólo en un 4% se ha demostrado una infección micótica invasiva.

✓ Población pediátrica (1 mes a <19 años):

Una vez iniciado el tratamiento antibiótico empírico, y si el paciente continúa con fiebre entre el quinto y séptimo día, debe agregarse anfotericina B desoxicolato 1 mg/kg/día en forma empírica<sup>10</sup>. También se debe considerar el agregado empírico de anfotericina B desoxicolato, ante la aparición de un infiltrado pulmonar en el curso de la neutropenia febril, independientemente del tiempo de evolución.

Aquellos pacientes con antecedentes de infección micótica y neutropenia febril deberán recibir fármacos antifúngicos hasta tener los resultados de estudios microbiológicos efectuados.

En pacientes con antecedentes de aspergilosis documentada y candidiasis diseminada crónica (hepatoesplénica) deberá incluirse anfotericina B 1 mg/kg diariamente o en días alternos, según su función renal mientras se encuentre neutropénico

Antes del comienzo del tratamiento empírico deberán buscarse agentes micóticos en sangre, en orina y efectuar biopsia con toma de muestra para anatomía patológica y cultivo, toda vez que sea posible. Ante la sospecha clínica, también pueden realizarse una TAC o ecografía de abdomen en busca de abscesos hepato-esplénicos, con el fin de decidir su punción dirigida para estudios microbiológicos y anatomía patológica.

Para reducir el riesgo de nefrotoxicidad, algunos estudios sugieren realizar un monitoreo diario de la función renal, hidratar en forma intensiva y realizar correcciones continuas del nivel de electrolitos. Según la variedad de *Candida* recuperada (*C. albicans* o *C. parapsilosis*) se deberá evaluar la rotación a fluconazol.

Las formulaciones lipídicas de anfotericina B tienen el beneficio de poder utilizarse en altas dosis, con mejor tolerancia y menor toxicidad renal, aunque son mucho más costosas. Su acción

terapéutica es la misma que la anfotericina común. Las formulaciones lipídicas de anfotericina B se deben utilizar en pacientes que presentan intolerancia grave a la administración de anfotericina B clásica (desoxicolato) o que presentan alteración de la función renal inducida por el fármaco. La dosis recomendada de las formulaciones lipídicas es de 3 a 5 mg/kg/día.

La SAP destaca que, la Food and Drug Administration (FDA) aprueba el uso de las anfotericinas asociadas a lípidos en pacientes con micosis sistémica, en especial infección por *Aspergillus sp.* *si existe evidencia de intolerancia a la anfotericina B desoxicolato, definida como compromiso renal (creatinina sérica igual o mayor a 1,5 mg/dl), presencia de efectos adversos graves relacionados con la infusión a pesar de estar premedicado y/o progresión de infección fúngica a pesar de haber recibido una dosis acumulativa igual o mayor a 10 mg/kg de anfotericina B.*

En pacientes con enfermedad micótica documentada, sin respuesta a la anfotericina B clásica, puede considerarse:

- Utilizar formulaciones lipídicas de anfotericina B.
- Evaluar la resolución del foco, que en algunas situaciones supone la toma de una conducta quirúrgica (por ej.: esplenectomía en la candidiasis hepatoesplénica).
- Utilizar Itraconazol en solución oral, a razón de 7 a 10 mg/kg/día aunque debe considerarse la limitada absorción oral y la necesidad de realizar dosajes según el foco<sup>23</sup>.
- Utilizar Caspofungina 7 mg/kg/día (únicamente como alternativa frente a falla o contraindicación a otros tratamientos).

La duración del tratamiento empírico debe basarse en la respuesta clínica del paciente. El tratamiento antifúngico empírico se prolongará hasta que el niño haya llegado a un recuento absoluto de neutrófilos (RAN) > a 500/mm<sup>3</sup> y se haya resuelto o descartado la enfermedad fúngica invasiva (B). Si los pacientes presentan una infección fúngica, deberán recibir tratamiento durante 14 días como mínimo y el tratamiento deberá continuar por lo menos durante 7 días después de la resolución de la neutropenia y los síntomas clínicos. Sin embargo, la duración total del tratamiento dependerá del foco.

✓ Población adulta:

a) *Pacientes de alto riesgo:*

El tratamiento antifúngico empírico debe ser considerado en pacientes con neutropenia febril persistente o recurrente luego de 4-7 días de tratamiento o en los que se prevee una duración de la neutropenia mayor de 7 días (IA). La evidencia es insuficiente para recomendar un antifúngico específico para tratamiento empírico en pacientes que ya estaban recibiendo tratamiento profiláctico, pero la estrategia de rotar a una clase diferente de administración endovenosa debería ser considerada (BIII)<sup>7</sup>.

La elección del tratamiento empírico deberá basarse en la sospecha del patógeno, las toxicidades y los costos. En pacientes que no recibieron profilaxis, la candidiasis invasiva debe ser,

inicialmente, la principal sospecha. Para los pacientes que reciben profilaxis con fluconazol, debe considerarse la posibilidad de infección por cepas de *Candida* resistentes al fluconazol (*Candida krusei* o *Candida glabrata*) o por hongos filamentosos.

Durante las últimas tres décadas, el tratamiento empírico estándar de elección ha sido la anfotericina B desoxicolato. El rol de otras fórmulas o agentes antimicóticos como la anfotericina B liposomal, itraconazol, voriconazol y la caspofungina ha sido estudiados en varios ensayos clínicos y ninguna de éstas alternativas ha mostrado tener una eficacia superior a la anfotericina B desoxicolato, aunque parecen ser menos tóxicas. Sin embargo, los costos asociados a éstas alternativas son un factor limitante para su uso y deben ser considerados dentro de los criterios de elección..

La anfotericina B liposomal, por su parte, ha mostrado ser significativamente más efectiva que el voriconazol en el tratamiento empírico de pacientes oncológicos neutropénicos febriles y debería ser la terapia de elección entre ambas posibilidades<sup>5</sup>.

A pesar que voriconazol falló en demostrar no inferioridad a la anfotericina B liposomal en el tratamiento empírico, en muchos centros aún se indica.

La Sociedad Argentina de Infectología plantea que tanto las equinocandinas, como la anfotericina B en formulación lipídica o el voriconazol, son drogas útiles, dependiendo de la situación particular<sup>9</sup>.

#### *b) Pacientes de bajo riesgo:*

En pacientes de bajo riesgo, la probabilidad de infección fúngica invasiva es baja y por lo tanto el uso empírico de antimicóticos no está recomendado (AIII).

La **Tabla 6** muestra un resumen de las recomendaciones de tratamiento profiláctico y empírico.

### **8.1. TRATAMIENTO ANTIFÚNGICO ANTICIPADO O DE ANTICIPACIÓN**

El tratamiento anticipado es una alternativa al tratamiento empírico sólo en aquellos pacientes neutropénicos de alto riesgo en quienes hay evidencia de una infección micótica específica a través de pruebas de detección temprana validadas, como la detección de antígenos o ADN específicos o la TAC de alta resolución con patrón altamente sugestivo de infección micótica.

La presencia de macronódulos con o sin halo periférico en TAC de tórax de alta resolución es un signo temprano muy típico de aspergilosis pulmonar en particular en pacientes neutropénicos. Otros signos más tardíos incluyen la presencia de múltiples nódulos, lesiones periféricas y/o cavitadas. El inicio de tratamiento anticipado para aspergilosis en pacientes neutropénicos con signo del halo ha demostrado mejorar la sobrevida en forma estadísticamente significativa.

Se han desarrollado dos test serológicos para diagnóstico temprano de infección micótica: la prueba b (1-3)-D-glucano (actualmente no disponible en Hospitales de CABA) y la prueba de galactomananos. Estas pruebas no se recomiendan en pacientes de bajo riesgo y un resultado negativo no descarta la infección micótica invasiva.

La **prueba b (1-3)-D-glucano** detecta con altos niveles de sensibilidad y especificidad a la mayoría de los patógenos fúngicos incluyendo *Candida spp.*, *Aspergillus spp.*, *Pneumocystis spp.* y *Fusarium spp.* pero no detecta zygomycetos o especies de *Cryptococcus*.

La **prueba de galactomananos** es útil para la detección de especies de *Aspergillus* y se debe utilizar en pacientes con alto riesgo de esta infección. La sensibilidad y especificidad de esta prueba varía entre los distintos estudios. En pacientes con neoplasias hematológicas o trasplante de médula ósea, se ha reportado una sensibilidad del 58 al 65% con una especificidad variable del 65 al 95%. Un estudio mostró que la realización de la prueba en muestras de lavado broncopulmonar tuvo una sensibilidad y especificidad cercana al 80%.

De acuerdo a la SADI, existen cuatro situaciones clínicas en las que se recomienda realizar la detección de galactomananos en fluidos biológicos: 1) para el diagnóstico precoz de aspergilosis invasora en pacientes de alto riesgo con neutropenia severa prolongada (A); 2) para descartar aspergilosis invasora pulmonar a través de la detección de galactomananos en el sobrenadante del lavado broncoalveolar (A); 3) para evaluar la respuesta al tratamiento una vez diagnosticada la

Tabla 6. Tratamiento Profiláctico y Empírico de Micosis Profundas

Tipo de Tratamiento	Condición clínica	Población	Primera línea	Tratamiento Alternativas	Duración del tratamiento	Observaciones
<b>PROFILAXIS</b>	<p>1) <b>Trasplante alogénico de MO</b>                      2) <b>Trasplante autólogo de MO</b> en pacientes que:                      a. presentan o en los que se prevee neutropenia &gt;7 días                      b. con mucositis                      c. recibieron esquemas recientes con análogos de las purinas.                      neutropenias &gt;7 días                      3) <b>LMA o SMD</b></p>	<p>Niños (1m &lt; 19 años)</p>	<p>Fluconazol 6-12 mg/kg/día (máximo 400 mg/día) IV ó VO</p>	<p>1. Contraindicación de fluconazol: insuficiencia renal.                      2. En pacientes &gt;13 años con EICH, o que realizarán tratamiento intensivo para LMA o SMD y alto riesgo de aspergilosis (tasa de infección en institución hospitalaria &gt;6%) considerar el uso de profilaxis con posaconazol 200 mg tres veces al día.                      Fluconazol, 200 mg/día VO o IV (BI)                      Itraconazole, oral solution 200 mg orally twice daily (CI)                      Voriconazol, 4 mg/kg dos veces al día IV ó 200 mg dos veces al día VO (BI)                      Posaconazole, 200 mg orally, 3 times daily (BI)                      Caspofungin 70 mg de carga seguido de 50 mg/día                      Micafungin: 100 mg daily (BI)</p>	<p>Desde el inicio de la preparación hasta el trasplante. En EICH hasta resolución del cuadro.                      Algunos autores sugieren mantener el tratamiento con fluconazol por 75 días luego del trasplante.</p>	<p>La profilaxis contra infección por Aspergillus previo al trasplante no ha mostrado ser eficaz. Sin embargo, puede estar indicada en pacientes con antecedente de aspergilosis previa (AIII), en aquellos en los que se prevee una neutropenia mayor a dos semanas (CI) o en los que tuvieron neutropenia prolongada inmediatamente antes del trasplante (CIII).</p>
	<p>Pacientes oncológicos NO LMA, SMD ni trasplantados hematopoyéticos.</p>	<p>Adultos</p>	<p>NO se recomienda hacer profilaxis antifúngica en pacientes oncológicos que no sean portadores de LMA, sme mielodisplásicos o sometidos a trasplante de MO (recomendación débil, evidencia de calidad moderada) a ún en los que se prevee neutropenia &gt; 7 días.                      La profilaxis antifúngica no está recomendada en pacientes en los que la expectativa de duración de neutropenia sea inferior a 7 días (&lt; 7 días) (A-III).</p>	<p>1. Considerar el uso de formulaciones lipídicas de anfotericina B:                      Anfotericina B desoxicolato 1 mg/kg/día                      Anfotericina B desoxicolato 1 mg/kg/día                      Considerar rotar a fluconazol si se confirma infección por candida albicans o parapsilosis.</p>	<p>La duración del tratamiento em pírico debe basarse en la respuesta clínica del paciente. El tratamiento antifúngico em pírico se prolongará hasta que el recuento absoluto de neutrófilos (RAN) sea &gt; 500/mm3 y se haya resuelto o descartado la enfermedad fúngica invasiva (B). Si los pacientes presentan una infección fúngica, deberán recibir tratamiento durante 14 días como mínimo y el tratamiento deberá continuar por lo menos durante 7 días después de la resolución de la neutropenia y los síntomas clínicos.</p>	<p>Para re+A4: G9ducir el riesgo de nefrotoxicidad de la anfotericina B desoxicolato algunos estudios sugieren realizar un monitoreo diario de la función renal, hidratar en forma intensiva y realizar correcciones continuas del nivel de electrolitos.</p>
<b>EMPIRICO</b>	<p>Pacientes oncológicos DE ALTO RIESGO con neutropenia febril persistente a pesar de 25 días de tratamiento antibiótico empírico.</p>	<p>Adultos</p>	<p>Neonatos                      Niños (1m &lt; 19 años)</p>	<p>1. Considerar el uso de formulaciones lipídicas de anfotericina B:                      Creatinemia aumenta en 0.4 m/ml respecto al basal, si creatinemia se duplica, si se duplica y supera 1.2mg/ml ó si el Cl de Cr aumenta &gt;20% respecto al basal                      2. Considerar el uso de itraconazol, voriconazol, micafungina o caspofungina.</p>	<p>La duración del tratamiento em pírico debe basarse en la respuesta clínica del paciente. El tratamiento antifúngico em pírico se prolongará hasta que el recuento absoluto de neutrófilos (RAN) sea &gt; 500/mm3 y se haya resuelto o descartado la enfermedad fúngica invasiva (B). Si los pacientes presentan una infección fúngica, deberán recibir tratamiento durante 14 días como mínimo y el tratamiento deberá continuar por lo menos durante 7 días después de la resolución de la neutropenia y los síntomas clínicos.</p>	<p>Para re+A4: G9ducir el riesgo de nefrotoxicidad de la anfotericina B desoxicolato algunos estudios sugieren realizar un monitoreo diario de la función renal, hidratar en forma intensiva y realizar correcciones continuas del nivel de electrolitos.</p>

enfermedad invasora, mediante su detección seriada (B); y 4) para colaborar en el diagnóstico diferencial entre fracaso terapéutico y síndrome de restitución inmunológica en pacientes de alto riesgo que han recuperado neutrófilos (C).

La evidencia sugiere que estas pruebas podrían mejorar la indicación hacia un tratamiento dirigido y varios estudios sugieren la utilidad del tratamiento anticipado. Sin embargo, un número importante de aspectos requiere aún ser investigado: el marcador de enfermedad óptimo (manifestaciones clínicas o radiológicas vs marcador serológico), qué biomarcador debe ser utilizado (antígeno o PCR), momento adecuado o timing (en forma temprana antes del inicio de las manifestaciones clínicas o luego que éstas se presenten), y qué antifúngicos proveen el espectro de actividad más apropiado.

Se necesitan más estudios que permitan establecer la seguridad y efectividad de esta estrategia de tratamiento anticipado.

## **9.1. INFECCIONES DOCUMENTADAS**

### **9.1.1. CANDIDIASIS**

#### **9.1.1.1. Tratamiento de la candidiasis invasiva en pacientes NO neutropénicos**

De acuerdo a las recomendaciones del CDC<sup>16</sup> 2016:

El uso de fluconazol, intravenoso u oral, 800 mg (12 mg/kg/día) en dosis de carga, seguido de una dosis de mantenimiento de 400 mg/día (6 mg/kg/día), es un tratamiento aceptable como terapia anticandidiásica inicial en pacientes seleccionados: que no están críticamente enfermos y en quienes se considera poco probable que tengan una infección por especies de *Candida* resistentes a fluconazol.

Caspofungina administrada en dosis de carga de 70 mg, seguida de mantenimiento a 50 mg/día o micafungina son recomendadas como opciones de primera línea de tratamiento pero el alto costo de éstas alternativas, limita su uso. Si el tratamiento se inicia con una equinocandina (caspofungina o micafungina), se recomienda rotar a fluconazol o anfotericina b desoxicolato (en general, en 5-7 días) en pacientes que están clínicamente estables, en los que se aíslan cepas susceptibles y tienen hemocultivos negativos luego de iniciar la terapia antifúngica.

Para infecciones ocasionadas por *C. glabrata*, la transición a fluconazol puede considerarse sólo si se confirma la susceptibilidad y deben utilizarse dosis altas: 800 mg (12 mg / kg) al día. Una alternativa es el uso de voriconazol 200-300 (3-4 mg / kg) dos veces al día.

Las formulaciones lipídicas de anfotericina B en dosis de 3-5 mg/kg al día, son una alternativa razonable si hay intolerancia, disponibilidad limitada o resistencia a otros agentes antifúngicos. Entre los pacientes con sospecha de candidiasis resistente a azoles o equinocandinas, se recomiendan las formulaciones lipídicas de anfotericina B en dosis de 3-5 mg/kg al día).

Cabe destacar que el voriconazol 400 mg (6 mg/kg) dos veces al día es eficaz para candidemia, pero ofrece pocas ventajas respecto al fluconazol como terapia inicial. Voriconazol se recomienda

como terapia oral para el descenso escalonado en la terapia antigúngica para casos seleccionados de candidemia por *C. krusei*.

La duración recomendada de la terapia para la candidemia sin complicaciones metastásicas evidentes es de 2 semanas después documentado la negativización de los hemocultivos y la resolución de los síntomas atribuibles a la candidemia.

### **9.1.1.2. Tratamiento de la candidiasis invasiva en pacientes neutropénicos.**

La Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas y el del CDC<sup>16</sup> se recomiendan:

El uso de una equinocandina (caspofungina en dosis de ataque de 70 mg, seguido de 50 mg/día ó micafungina en dosis de 100 mg/día como terapia inicial anticandidiásica. Las formulaciones lipídicas de anfotericina B son una alternativa menos atractiva por la potencial toxicidad.

El fluconazol a dosis de 800 mg/día (12mg/kg) es una alternativa para pacientes que no están críticamente enfermos y no han estado expuestos previamente al tratamiento con azoles.

Fluconazol en dosis de 400 mg/día (6 mg/kg), puede usarse para el descenso escalonado del tratamiento en pacientes con neutropenia persistente clínicamente estables que tienen documentada infección susceptible.

Voriconazol en dosis de carga de 400 mg (6 mg/kg) dos veces al día seguido de 200-300 mg (3-4 mg/kg) dos veces al día puede utilizarse en situaciones donde se desee cobertura adicional para micelios u hongos filamentosos. También puede ser utilizado como descenso escalonado en pacientes con rescate de gérmenes sensibles a voriconazol.

Para infecciones producidas por *C. Krusei*, se recomienda una equinofungina, formulación lipídica de anfotericina B o voriconazol.

La duración mínima del tratamiento para candidemia sin complicaciones metastásicas es de 2 semanas después de la obtención de hemocultivos negativos y de la resolución de la neutropenia y de los síntomas atribuidos a la infección.

El uso de factor estimulante de colonias granulocíticas (GCSF) puede ser considerado en casos de candidemia persistente en los que se prevee neutropenia prolongada.

En los pacientes que no tienen respuesta al tratamiento antifúngico luego de 4-5 días, que no tienen evidencia de candidiasis invasiva o tienen cultivos negativos con un alto valor predictivo negativo, puede considerarse frenar el tratamiento antifúngico.

Para la candidiasis neonatal, incluida la infección del sistema nervioso central, el CDC recomienda el uso de anfotericina B desoxicolato en dosis de 1 mg/kg/día.

El fluconazol en dosis de 12mg/kg EV o VO es una alternativa en pacientes que no han recibido profilaxis con fluconazol.

Las formulaciones lipídicas de anfotericina B en dosis de 3-5 mg/kg/día son una alternativa para el tratamiento de candidiasis invasiva en neonatos.

Las equinocandinas deben utilizarse con precaución en este grupo etéreo y su uso generalmente está reservado como terapia de salvataje en candidiasis resistente a otros tratamientos o toxicidad ocasionada por anfotericina B desoxicolato o fluconazol.

La duración recomendada de la terapia para la candidemia sin complicaciones metastásicas evidentes es de 2 semanas después documentado la negativización de los hemocultivos y la resolución de los síntomas atribuibles a la candidemia.

### **9.1.2.ASPERGILOSIS**

La Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas (IDSA) y el CDC recomiendan:

Triazoles como los agentes preferidos para el tratamiento y prevención de aspergilosis invasiva en la mayoría de los pacientes.

En pacientes que requieren tratamiento para aspergilosis basado en triazoles o profilaxis prolongada con triazoles o que reciban otras terapias que puedan tener interacciones medicamentosas con triazoles, IDSA recomienda monitorear la concentración en sangre de itraconazol, voriconazole y posaconazol y de drogas con las que puedan tener interacciones como ciclosporina, tacrolimus y sirolimus para optimizar la eficacia terapéutica y disminuir la toxicidad asociada.

La anfotericina B desoxicolato y sus derivados lipídicos son opciones apropiadas cuando el voriconazol no puede ser utilizado, tanto para la terapia inicial como para tratamiento de rescate en pacientes que no respondieron a otros tratamientos anti-aspergillus. Si bien la anfotericina B desoxicolato se presenta como una alternativa microbiológicamente activa, la toxicidad propia de esta formulación, sobre todo cuando se la administra en las elevadas dosis que debieran ser indicadas, limita su utilidad. Al respecto, la Infectious Diseases Society of America sugiere que, dado el perfil de toxicidad de la anfotericina B desoxicolato, su uso debería quedar reservado a escenarios de recursos económicos limitados en los cuales no hay alternativas disponibles.

Las equinocandinas son alternativas de rescate para el tratamiento de la aspergilosis invasiva, aunque no recomiendan su uso de rutina como primera línea de tratamiento y en general tampoco como monoterapia

En pacientes pediátricos se recomiendan los mismos esquemas ajustando la dosis según corresponda.

### **9.1.3.HISTOPLASMOSIS**

Las manifestaciones clínicas, luego de la exposición a la inhalación primaria de *Histoplasma capsulatum*, pueden variar dependiendo fundamentalmente de la intensidad de la exposición y

de la inmunidad del huésped. El espectro de la enfermedad aguda va desde una infección asintomática hasta una neumonía grave. En la mayoría de los casos, la enfermedad se resuelve sin tratamiento en el transcurso de 1 mes. Algunos pacientes, sin embargo, pueden experimentar síntomas respiratorios más prolongados o asociados a otras manifestaciones extrapulmonares como pericarditis, artritis o artralgia o pueden sufrir complicaciones que incluyen la linfadenitis mediastínica, el granuloma mediastínico, enfermedad cavitaria crónica en pacientes con enfisema subyacente, mediastinitis fibrosante, y broncolitiasis.

La diseminación hematógena ocurre en la mayoría de los pacientes durante las primeras semanas después de la infección aguda, pero rara vez es progresiva, y suele resolverse gracias al desarrollo de inmunidad mediada por células. Los pacientes con alteraciones en la inmunidad mediada por células son más susceptibles al desarrollo de histoplasmosis diseminada.

Según la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas (IDSA) y el CDC, el tratamiento está claramente indicado en las siguientes formas de presentación de la enfermedad:

- ✓ Histoplasmosis pulmonar aguda moderada a severa
- ✓ Histoplasmosis diseminada progresiva
- ✓ Histoplasmosis pulmonar crónica
- ✓ Histoplasmosis del Sistema Nervioso Central

El tratamiento no está indicado en pacientes con:

- ✓ Nódulos pulmonares asintomáticos
- ✓ Linfadenopatía o fibrosis mediastinal
- ✓ Lesiones esplénicas calcificadas.
- ✓ Broncolitiasis
- ✓ Sospecha de síndrome de histoplasmosis

En otro tipo de manifestaciones clínicas, como las detalladas a continuación, el rol del tratamiento antifúngico aún no está claro y faltan estudios que demuestren la eficacia del tratamiento:

- ✓ Infección pulmonar localizada
- ✓ Infección asintomática o con síntomas mínimos pero persistentes por más de un año
- ✓ Linfadenitis o granuloma mediastinal tratados con corticoesteroides.

Los antifúngicos que han probado ser efectivos y que se prefieren en el tratamiento de la histoplasmosis son: anfotericina b desoxicolato, anfotericina B liposomal, anfotericina B complejo lipídico e itraconazol. La evidencia es insuficiente para recomendar el uso de equinocandinas en el tratamiento de la histoplasmosis.

A excepción de los niños en quienes el tratamiento con anfotericina B desoxicolato durante 1 mes es curativo, la recomendación es tratar a los pacientes durante 1 a 2 semanas con anfotericina B y pasar luego a la vía oral con itraconazol hasta cumplir 12 semanas de tratamiento.

En pacientes con intolerancia gastrointestinal al itraconazol se requieren alternativas de tratamiento. Fluconazol ha sido utilizado con éxito para el tratamiento de la histoplasmosis, pero sería menos efectivo. En pacientes con histoplasmosis diseminada fluconazol fue efectivo en un 70% de los casos. Ketoconazol es efectivo y más económico para el tratamiento de la histoplasmosis, pero tiene un mayor índice de efectos adversos. Puede justificarse su uso en pacientes con manifestaciones moderadas.

Posaconazol y voriconazol demostraron actividad in vitro contra *histoplasma capsulatum*. Si bien hay algunos estudios pequeños en los cuales estas drogas fueron utilizadas con éxito en una variedad de formas de presentación de histoplasmosis, la evidencia es aún insuficiente para recomendar su uso.

#### **9.1.3.1. Histoplasmosis Pulmonar Aguda Moderada a Severa**

En pacientes de bajo riesgo de toxicidad renal, anfotericina B desoxicolato en dosis de 0.7 a 1 mg/kg/día o como alternativa anfotericina B liposomal o complejo lipídico en dosis de 3 a 5 mg/kg/día, durante a 1 a 2 semanas, seguido de itraconazol 200 mg 3 veces al día por tres días, luego 200 mg dos veces al día durante un total de 12 semanas. El voriconazol es una alternativa útil aunque más costosa.

#### **9.1.3.2. Histoplasmosis pulmonary crónica cavitaria**

Se recomienda el uso de Itraconazol 200 mg tres veces al día por 3 días y luego una a dos veces/día por al menos 1 año (la duración del tratamiento podría extenderse a 18-24 meses en función dl riesgo de recaída)

#### **9.1.4. CRIPTOCOCOSIS**

El tratamiento de inducción para pacientes con meningoencefalitis consiste en la administración de anfotericina B liposomal (3-4 mg/kg/día EV) o anfotericina B complejo lipídico (5 mg/kg/día EV). La asociación de anfotericina con 5- flucitosina (100 mg/kg/día VO dividida en 4 tomas diarias y ajustada a función renal) durante al menos dos semanas, demostró disminuir la mortalidad en criptococosis meníngea asociada al SIDA, pero esta droga no está disponible en el país.

La asociación de anfoterinica B desoxicolato con fluconazol (800 mg/día) ha demostrado en algunos estudios, también producir disminución de la mortalidad y podría permitir acortar la fase de inducción del tratamiento IV. Si bien la experiencia es contradictoria, la utilización de la asociación de anfotericina B y fluconazol en algunos pacientes, puede ser considerada para la inducción.

Luego del tratamiento de inducción, se recomienda consolidación con fluconazol (400-800 mg/día VO durante 8 semanas y continuar con dosis de 200-400 mg/día como terapia de mantenimiento durante 6 a 12 meses.

Este esquema de tratamiento con fase de consolidación y mantenimiento ha sido asociado con una tasa de recaída muy baja. En un estudio prospectivo de 79 pacientes sometidos a trasplante de órgano sólido con una media de mantenimiento de 183 días, la tasa de recaída fue del 1.3%.

En niños se recomienda el uso de anfotericina B desoxicolato (1mg/kg/día EV) seguido de fluconazol (10-12 mg/kg/día VO) por 8 semanas según evolución y tipo de huesped.

En el caso de intolerancia o nefrotoxicidad asociada a la anfotericina B desoxicolato pueden utilizarse las formulaciones lipídicas a dosis de 5 mg/kg/día

## 10. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Science M, Robinson PD, MacDonald T, Rassekh SR, Dupuis LL, Sung L. Guideline for primary antifungal prophylaxis for pediatric patients with cancer or hematopoietic stem cell transplant recipients. Edmonton (AB): C17 Council; 2014 Feb 26. 68 p. [109 references]
2. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, Boeckh MJ, Ito JI, Mullen CA, Raad II, Rolston KV, Young JA, Wingard JR. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 2011 Feb;52(4):e56-93. [337 references] PubMed
3. Blyth CC, Hale K, Palasanthiran P, O'Brien T, Bennett MH. Antifungal therapy in infants and children with proven, probable or suspected invasive fungal infections. Cochrane Database of Systematic Reviews 2010, Issue 2. Art. No.: CD006343. DOI: 10.1002/14651858.CD006343.pub2
4. Recommendations of the Center for International Blood and Marrow Transplant Research (CIBMTR), the National Marrow Donor Program (NMDP), the European Blood and Marrow Transplant Group (EBMT), the American Society of Blood and Marrow Transplantation (ASBMT), the Canadian Blood and Marrow Transplant Group (CBMTG), the Infectious Diseases Society of America (IDSA), the Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA), the Association of Medical Microbiology and Infectious Diseases Canada (AMMI), and the Centers for Disease Control and Prevention (CDC) Received June 19, 2009; accepted June 23, 2009 2009 American Society for Blood and Marrow Transplantation 1083-8791/09/1510-0001\$36.00/0doi:10.1016/j.bbmt.2009.06.019 <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr4910a1.htm>
5. Jørgensen KJ, Gøtzsche PC, Dalbøge CS, Johansen HK. Voriconazole versus amphotericin B or fluconazole in cancer patients with neutropenia. Cochrane Database of Systematic Reviews 2014, Issue 2. Art. No.: CD004707. DOI: 10.1002/14651858.CD004707.pub3.
6. Dupont B. Overview of the lipid formulations of amphotericin B. J Antimicrob Chemother 2002;49(Suppl 1):31-6.
7. Clinical Practice Guideline for the Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with Cancer: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America
8. Eriksson U, Seifert B, Schaffner A. Comparison of effects of amphotericin B deoxycholate infused over 4 or 24 hours: randomised controlled trial. *BMJ: British Medical Journal*. 2001;322(7286):579.
9. Sociedad Argentina de Infectología. Guías de recomendaciones sobre diagnóstico, tratamiento y prevención de infecciones en pacientes con cáncer 2013
10. Sociedad Argentina de Pediatría. Consenso Nacional. Riesgo de Infección en el paciente oncológico. Arch. argent. pediatr 2003; 101(4)
11. <http://remiin.com/remiin/mainSite/REMIIN%20IChS%202012%20poster.pdf>

12. Dr. David F. Besa , Farm. Norma Sbernaa y Dra. María Teresa Rosanova. Ventajas y desventajas de los distintos tipos de anfotericina en pediatría: revisión de la bibliografía. Arch Argent Pediatr 2012;110(1):46-51
13. Blyth C, Hale K, Palasanthiran P, O'Brien T, Bennett M. Antifungal therapy in infants and children with proven, probable or suspected invasive fungal infections. Cochrane Database Syst Rev 2010;(2):CD006343.
14. Dra. María T. Rosanova , Dr. David Bes , Dr. Pedro Serrano Aguilarçç , Lic. Leticia Cuellar Pompa , Farm. Norma Sberna. y Dr. Roberto Lede. Eficacia y seguridad de la caspofungina en pediatría: revisión sistemática y metaanálisis. Arch Argent Pediatr 2016;114(4):305-312
15. Marcie Tomblyn, Tom Chiller, Hermann Einsele, Ronald Gress, Kent Sepkowitz, Jan Storek, John R. Wingard, Jo-Anne H. Young, Michael A. Boeckh Guidelines for Preventing Infectious Complications among Hematopoietic Cell Transplantation Recipients:A Global Perspective. Biol Blood Marrow Transplant 15: 1143-1238 (2009)\_2009 American Society for Blood and Marrow Transplantation
16. Peter G. Pappas, Carol A. Kauffman, David R. Andes, Cornelius J. Clancy,4 Kieren A. Marr,Luis Ostrosky-Zeichner, Annette C. Reboli, Mindy G. Schuster,Jose A. Vazquez,Thomas J. Walsh, Theoklis E. Zaoutis, and Jack D. Sobel. Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America
17. Thomas F. Patterson,a George R. Thompson III, David W. Denning,3 Jay A. Fishman, Susan Hadley, Raoul Herbrecht, Dimitrios P. Kontoyiannis, Kieren A. Marr, Vicki A. Morrison, M. Hong Nguyen, Brahm H. Segal, William J. Steinbach, David A. Stevens, Thomas J. Walsh, John R. Wingard,Jo-Anne H. Young, and John E. Bennett Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Aspergillosis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America
18. L. Joseph Wheat, Alison G. Freifeld, Martin B. Kleiman, John W. Baddley, David S. McKinsey, James E. Loyd, and Carol A. Kauffman
19. De Pauw B, , et al. Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. Clin Infect Dis 2008; 46: 1813-21
20. Paganini, Hugo. Enfoque clínico y tratamiento de los niños con neutropenia y fiebre. Arch Argent Pediatr 2007; 105(3):225-235
21. [https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-diagnosis-and-grading-of-chronic-graft-versus-host-disease?source=search\\_result&search=graft%20verus%20host%20disease&selectedTitle=1~150](https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-diagnosis-and-grading-of-chronic-graft-versus-host-disease?source=search_result&search=graft%20verus%20host%20disease&selectedTitle=1~150)
22. Johansen HK, Gøtzsche PC. Amphotericin B lipid soluble formulations versus amphotericin B in cancer patients with neutropenia. Cochrane Database of Systematic Reviews 2014, Issue 9. Art. No.: CD000969. DOI: 10.1002/14651858.CD000969.pub2
23. Epelbaum Carolina. Antifúngicos en Pediatría. Estado Actual. Medicina Infantil Junio 2014. Vol. XXI N° 2;163-169.
24. Lumbreras C, Lizasoain M, Aguado JM. [Systemic antifungal agents]. Enfermedades Infecc y Microbiol cli ´nica. 21(7):366-79, 390.
25. Wingard JR, White MH, Anaissie E, Raffalli J, Goodman J, Arrieta A. A randomized, double-blind comparative trial evaluating the safety of liposomal amphotericin B versus amphotericin B lipid complex in the empirical treatment of febrile neutropenia. L Amph/ABLCL Collaborative Study Group. Clin Infect Dis. 2000;31(5):1155-1163. doi:10.1086/317451.
26. [https://www.dropbox.com/s/0uszjmpc0zff6ek/Boletin%20URAR\\_Equinocandinas\\_2016.pdf?dl=0](https://www.dropbox.com/s/0uszjmpc0zff6ek/Boletin%20URAR_Equinocandinas_2016.pdf?dl=0)