GOBIERNO REGIONAL LA LIBERTAD
FIRMA DIGITAL
Firmado digitalmente por VALENCIA MARIÑAS Hugo David FAU 20440374248 soft
Motivo: Soy el autor del documento
Fecha: 11.06.2025 14:12:53 -05:00

Moche, 11 de Junio del 2025

RESOLUCION DIRECTORAL N° 000285-2025-GRLL-GGR-GRS-IREN

VISTO:

El Informe N° 0000312-2025-GRLL-GGR-GRS-IREN, emitido por la Directora de Control del Cáncer, quien eleva a este despacho el informe formulado por la Unidad Funcional Normatividad, respecto a la Adopción del Documento Técnico: "Tratamiento Médico de las Infecciones Fúngicas Invasivas en el Paciente Oncológico" en el Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas "Dr. Luis Pinillos Ganoza" IREN Norte, y;

CONSIDERANDO:

Que, el Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas del Norte "Dr. Luis Pinillos Ganoza"-IREN Norte, es un órgano desconcentrado que depende administrativamente de la Gerencia Regional de Salud del Gobierno Regional La Libertad y técnica y normativamente del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas - INEN; el mismo que está encargado de brindar servicios médicos especializados oncológicos a toda la zona Nor-oriente del país, siendo la promoción de la salud y la prevención del cáncer sus principales lineamientos y políticas;

Que, mediante Resolución Ministerial N°826-2021-MINSA, de fecha 05 de julio del año 2021, que aprueba el documento denominado "Norma para la elaboración de Documentos Normativos del Ministerio de Salud" numeral 6.1.4, el Documento Técnico (…) es el documento normativo del Ministerio de Salud, (…), tiene como finalidad informativa u de orientación al personal de salud, y población en general, basado en conocimiento científico y técnico, validado por la experiencia sistematizada y documentada, respaldado por las normas vigentes que correspondan;

Que, mediante Resolución Directoral N° 333-2022-GR-LL/GGR/GRS/IREN NORTE-DG, Aprueba la Directiva Administrativa: "Pautas para le Elaboración de Documentos Normativos en el Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas "Dr. Luis Pinillos Ganoza" – IREN Norte", con el objeto de establecer las pautas en el proceso de formulación, elaboración, aprobación y actualización de los documentos normativos que se expiden en el Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas "Dr. Luis Pinillos Ganoza" – IREN Norte;

Que, mediante Resolución Jefatural N° 328-2020-J/INEN, de fecha 27 de octubre del 2020, se dispuso aprobar el Documento Técnico: "Tratamiento Médico de las Infecciones Fúngicas Invasivas en el Paciente Oncológico";

Que, el artículo 31° del DS. N° 013-2002-SA, Reglamento de la Ley Nº 27657-Ley del Ministerio de Salud, establece como uno de los objetivos funcionales de los Institutos Especializados lograr la eficacia, calidad y eficiencia en la prestación de los servicios especializados de salud; y en el artículo 34° establece que el Instituto Nacional de Salud es el organismo encargado de promover desarrollar y difundir la investigación científica y tecnológica en salud;

V°B°
Firmado digitalmente por OLIVA CORTEZ Martin Gerardo FAU 20440374248 soft
Motivo: Doy V° B°
Fecha: 10.06.2025 13:43:20 -05:00

V°B°
Firmado digitalmente por VALLADOLID GARCIA Ruby Matilde FAU 20440374248 soft
Motivo: Doy V° B°
Fecha: 10.06.2025 11:24:09 -05:00

V°B°
Firmado digitalmente por AGUILAR VASQUEZ Valeria FAU 20440374248 soft
Motivo: Doy V° B°
Fecha: 10.06.2025 11:20:58 -05:00

V°B°
Firmado digitalmente por TORRES ARMAS Eduardo FAU 20440374248 soft
Motivo: Doy V° B°
Fecha: 10.06.2025 07:52:48 -05:00

Esta es una copia auténtica imprimible de un documento electrónico archivado por Gobierno Regional La Libertad, aplicando lo dispuesto por el Art. 25 de D.S. 070-2013-PCM y la Tercera Disposición Complementaria Final del D.S. 026- 2016-PCM. Su autenticidad e integridad pueden ser contrastadas a través de la siguiente dirección web: **https://sgd.regionlalibertad.gob.pe:8181/verifica/inicio.do** e ingresando el siguiente código de verificación: **GIAQJHR**

Que, mediante Informe N° 050-2025-GRLL-GRSS-IREN-DPROMSALUD-NORMATIVIDAD, de fecha 22 de Mayo del 2025, emitido por el responsable de la Unidad Funcional de Normatividad – Dirección Ejecutiva de Control de Cáncer – IREN Norte, quien concluye y recomienda: i) La Unidad Funcional de Normatividad emite Opinión Técnica favorable al documento normativo, aprobado con Resolución Jefatural N° 328-2020-J/INEN, propuesta presentada por la Dirección de Atención Medica Especializada, ii) Siendo un documento que contribuye a mejorar la prestación de servicios, así como mejorar la calidad y seguridad de los procedimientos realizados, corresponde tramitar su aprobación, (…);

Que, la Dirección de Control del Cáncer del Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas del Norte "Luis Pinillos Ganoza" IREN Norte, tiene como una de sus funciones establecidas en artículo 25° literal m) Asesorar en la formulación de normas, protocolos y guías técnicas para el manejo de pacientes oncológicos en coordinación con los Departamentos Clínicos y Quirúrgicos"; en ese sentido, a través del Informe N° 312-2025-GRLL-GGR-GRS-IREN-DIRCCAN solicita aprobar por adopción el Documento Técnico: "Tratamiento Médico de las Infecciones Fúngicas Invasivas en el Paciente Oncológico", aprobado con Resolución Jefatural N° 328-2020-J-INEN;

Que, en ejercicio a las atribuciones conferidas por la Ley Nº 27783 Ley de Bases de la Descentralización, Ley N° 27867-Ley Orgánica de Gobiernos Regionales y Ordenanza Regional Nº 009-2018–GR-LL/CR, que aprueba el Reglamento de Organización y Funciones del Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas del Norte "Dr. Luis Pinillos Regional" IREN Norte; Resolución Ejecutiva Regional Nº 059-2024-GRLL/GOB, y con las visaciones correspondientes;

SE RESUELVE:

ARTICULO PRIMERO. - APROBAR el Uso en el Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas del Norte "Dr. Luis Pinillos Ganoza" IREN Norte, el Documento Técnico: "Tratamiento Médico de las Infecciones Fúngicas Invasivas en el Paciente Oncológico", aprobado con Resolución Jefatural N° 328-2020-J-INEN; el cual como anexo forma parte integrante de la presente resolución.

ARTICULO SEGUNDO. - **ENCARGAR** a la Oficina de Informática realice la publicación de la presente Resolución en el portal Web del Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas del Norte "Dr. Luis Pinillos Ganoza" – IREN Norte**.**

ARTICULO TERCERO. - NOTIFICAR, la presente Resolución Directoral en el modo y forma de ley

REGÍSTRESE, COMUNÍQUESE, CÚMPLASE Y ARCHÍVESE

Documento firmado digitalmente por
HUGO DAVID VALENCIA MARIÑAS
IREN - DIRECCIÓN GENERAL DEL INSTITUTO REGIONAL
DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS - IREN - NORTE
GOBIERNO REGIONAL LA LIBERTAD

Esta es una copia auténtica imprimible de un documento electrónico archivado por Gobierno Regional La Libertad, aplicando lo dispuesto por el Art. 25 de D.S. 070-2013-PCM y la Tercera Disposición Complementaria Final del D.S. 026- 2016-PCM. Su autenticidad e integridad pueden ser contrastadas a través de la siguiente dirección web: **https://sgd.regionlalibertad.gob.pe:8181/verifica/inicio.do** e ingresando el siguiente código de verificación: **GIAQJHR**

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS Nº 328 2020 – J/INEN

REPUBLICA DEL PERU

RESOLUCIÓN JEFATURAL

Lima, 27 de OCTUBRE del 2020

VISTO:

El Informe N° 332-2020-DICON/INEN, de la Dirección de Control del Cáncer, Memorando N° 1009-2020-OGPP/INEN, de la Oficina General de Planeamiento y Presupuesto, el Informe N° 170-2020-OO-OGPP/INEN, de la Oficina de Organización, el Informe N° 166-2020-INFEC-DEM-DIMED/INEN, del Equipo Funcional de Infectología, el Informe N° 266-2020-DNCC-DICON/INEN, del Departamento de Normatividad, Calidad y Control Nacional de Servicios Oncológicos, el Informe N° 332-2020-DICON/INEN, de la Dirección de Control del Cáncer y el Informe N° 781-2020-OAJ/INEN emitido por la Oficina de Asesoría Jurídica, y;

CONSIDERANDO:

Que, a través de la Ley N° 28748, se creó como Organismo Público Descentralizado al Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas – INEN, con personería jurídica de derecho público interno, con autonomía económica, financiera, administrativa y normativa, adscrito al Sector Salud, constituyendo Pliego Presupuestal y calificado como Organismo Público Ejecutor en concordancia con la Ley N° 29158, Ley Orgánica del Poder Ejecutivo y el Decreto Supremo N° 034-2008-PCM;

Que, mediante Decreto Supremo N° 001-2007-SA, publicado en el Diario Oficial "El Peruano" con fecha 11 de enero de 2007, se aprobó el Reglamento de Organización y Funciones del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (ROF-INEN), estableciendo la jurisdicción, funciones generales y estructura orgánica del Instituto, así como las funciones inherentes a sus Unidades Orgánicas y Departamentos;

Que, la Resolución Ministerial N° 850-2016-MINSA/INEN, que aprueba el documento denominado "Normas para la Elaboración de Documentos Normativos del Ministerio de Salud", numeral 6.1.3, la Guía Técnica *(...) es el Documento Normativo del Ministerio de Salud, con el que se define por escrito y de manera detallada el desarrollo de determinados procesos, procedimientos y actividades administrativas, asistenciales o sanitarias. En ella se establecen procedimientos, metodologías instrucciones o indicaciones que permiten al operador seguir un determinado recorrido, orientándolo al cumplimiento del objeto de un proceso y al desarrollo de una buena práctica (...);*

Que, mediante Resolución Jefatural N° 276-2019-J/INEN, que aprueba la Directiva Administrativa N° 001-2019-INEN/DICON-DNCC "Lineamientos para la Elaboración de Documentos Normativos en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas – INEN" tiene como finalidad es establecer los criterios en el proceso de formulación, elaboración, aprobación y actualización de los documentos normativos que se expidan en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, logrando mayores niveles de eficiencia y eficacia en su aplicación cuyo objetivo es de estandarizar la estructura de los documentos normativos que emitan los órganos y/o unidades orgánicas del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas;

Que, de manera institucional, debe manifestarse que el proyecto "DOCUMENTO TÉCNICO: TRATAMIENTO MÉDICO DE LAS INFECCIONES FÚNGICAS INVASIVAS EN EL PACIENTE ONCOLÓGICO" ha sido elaborado por el Equipo Funcional de Infectología del Departamento de Especialidades Médicas, por lo que la Oficina de Organización considera que su contenido cumple con los criterios establecidos en la norma interna y que no colisionan con la estructura orgánica y funcional del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, encontrándose acorde a los parámetros de elaboración de Documentos Normativos;

Que, Mediante el Memorando N° 1009-2020-OGPP/INEN de fecha 01 de octubre de 2020, la Oficina General de Planeamiento y Presupuesto, alcanza el Informe N° 170-2020-OO-OGPP/INEN de fecha 01 de octubre de 2020, mediante el cual la Oficina de Organización, emite opinión técnica favorable al proyecto de documento normativo denominado "DOCUMENTO TÉCNICO: TRATAMIENTO MÉDICO DE LAS INFECCIONES FÚNGICAS INVASIVAS EN EL PACIENTE ONCOLÓGICO";

Que, tomando en cuenta el sustento técnico por la Oficina General de Planeamiento y Presupuesto, se aprecia que la Oficina de Organización ha revisado y emite opinión técnica favorable al proyecto denominado "DOCUMENTO TÉCNICO: TRATAMIENTO MÉDICO DE LAS INFECCIONES FÚNGICAS INVASIVAS EN EL PACIENTE ONCOLÓGICO", para su correspondiente aprobación;

Que, conforme a lo expuesto, y según se desprende del proyecto denominado "DOCUMENTO TÉCNICO: TRATAMIENTO MÉDICO DE LAS INFECCIONES FÚNGICAS INVASIVAS EN EL PACIENTE ONCOLÓGICO", este tiene por finalidad contribuir a la reducción de la mortalidad del paciente oncológico con riesgo de IFI, asimismo con el diagnóstico y tratamiento oportuno de IFI en el paciente oncológico en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas – (INEN);

Que, conforme se desprende de los documentos de Vistos, la Oficina General de Planeamiento y Presupuesto, la Oficina de Organización, el Departamento de Normatividad, Calidad y Control Nacional de Servicios Oncológicos y la Oficina de Asesoría Jurídica han efectuado su revisión al proyecto en mención, el mismo que recomiendan su aprobación;

Contando con el visto bueno de la Sub Jefatura Institucional, de la Gerencia General, de la Oficina General de Planeamiento y Presupuesto, de la Oficina de Organización, de la Dirección de Control del Cáncer, del Departamento de Normatividad, Calidad y Control Nacional de Servicios Oncológicos, de la Dirección de Medicina, del Departamento de Especialidades Médicas, del Equipo Funcional de Infectología y de la Oficina de Asesoría Jurídica del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas;

Con las facultades conferidas en el Reglamento de Organización y Funciones del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas - INEN, aprobado mediante Decreto Supremo N° 001-2007-SA, y de conformidad con la Resolución Suprema N° 011-2018-SA;

SE RESUELVE:

ARTÍCULO PRIMERO. - APROBAR el "DOCUMENTO TÉCNICO: TRATAMIENTO MÉDICO DE LAS INFECCIONES FÚNGICAS INVASIVAS EN EL PACIENTE ONCOLÓGICO", el mismo que como anexo forma parte integrante de la presente Resolución Jefatural.

ARTÍCULO SEGUNDO. - ENCARGAR a la Oficina de Comunicaciones de la Gerencia General del INEN, la publicación de la presente Resolución en el Portal Web Institucional.

REGÍSTRESE Y COMUNÍQUESE

Dr. EDUARDO PAYET MEZA
Jefe Institucional
INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS

DOCUMENTO TÉCNICO
TRATAMIENTO MÉDICO DE LAS INFECCIONES FÚNGICAS INVASIVAS EN EL PACIENTE ONCOLÓGICO

DEPARTAMENTO DE ESPECIALIDADES MÉDICAS
EQUIPO FUNCIONAL DE INFECTOLOGÍA

Lima – Perú
2020

DOCUMENTO TÉCNICO **TRATAMIENTO MÉDICO DE LAS INFECCIONES FÚNGICAS INVASIVAS EN EL PACIENTE ONCOLÓGICO**	Código **DT.DNCC.INEN.021**	
Emisor: **EQUIPO FUNCIONAL DE INFECTOLOGÍA**	Implementación **2020**	Versión **V.01**

Jefe Institucional
M.C. Mg. Eduardo Payet Meza

Subjefe Institucional
M.C. Gustavo Sarria Bardales

Directora General de la Dirección de Medicina
Dra. Silvia Neciosup Delgado

Director del Departamento de Especialidades Médicas
Dr. Fernando Barreda Bolaños

Director General de la Dirección General de Control del Cáncer
M.C. Jorge Antonio Dunstan Yataco

Elaboradores:

Equipo Funcional de Infectología

- M.C. Alexis Holguín Ruiz
- M.C. Luis Cuéllar Ponce de León
- M.C. Juan Velarde Marca
- M.C. Esmelda Montalbán Sandoval
- M.C. Sabja Berrio Martínez
- M.C. Diana Portillo Alvarez
- M.C. Lizzet I. Martinez Dionisio

Revisión y Validación:

Departamento de Normatividad, Calidad y Control Nacional de Servicios Oncológicos

- M.C. Iván Belzusarri Padilla
- M.C. Mg. Carmela Barrantes Serrano

Oficina de Organización

- Lic. Adm. Angel W. Riquez Quispe
- Lic. Adm. Alexander Massa Villar

ÍNDICE

I INTRODUCCIÓN 1
II FINALIDAD 2
III OBJETIVOS 2
3.1 GENERAL 2
3.2 ESPECÍFICOS 2
IV ÁMBITO DE APLICACIÓN 2
V BASE LEGAL 2
VI CONTENIDO 3
6.1 ABREVIATURAS Y DEFINICIONES 3
6.1.1 ABREVIATURAS 3
6.1.2 DEFINICIONES 4
6.2 PROCESO A ESTANDARIZAR 4
6.3 NOMBRE Y CÓDIGO CIE 10 4
6.4 METODOLOGÍA 5
6.4.1 PROCESO DE ELABORACIÓN 5
6.4.2 PROCESO DE IMPLEMENTACIÓN 5
6.4.3 PROCESO DE ACTUALIZACIÓN 6
6.5 CONSIDERACIONES GENERALES 6
6.5.1 DEFINICIÓN INFECCIÓN FÚNGICA INVASIVA 6
6.5.2 CLASIFICACIÓN DE INFECCIONES FÚNGICAS 6
6.6 CONSIDERACIONES ESPECÍFICAS 7
6.6.1 CANDIDIASIS 7
6.6.2 ASPERGILOSIS INVASIVA 11
6.6.3 CRIPTOCOCOSIS 12
6.6.4 MUCORMICOSIS 15
6.6.5 NEUMOCISTOSIS 17
6.6.6 OTRAS IFI 19
6.6.7 PROFILAXIS ANTIFÚNGICA 21
VII RESPONSABILIDADES 23
VIII. ANEXOS 24
ANEXO N° 01 Indicadores para evaluar la implementación del documento técnico 24
ANEXO N° 02 Definiciones de IFI según (EORTC/MSGERC) actualización 2019 25
ANEXO N° 03 Algoritmo para el manejo de candidiasis invasora en pacientes oncohematologicos y TPH 30
ANEXO N° 04 Algoritmo para el manejo de aspergillosis pulmonar invasiva 32
ANEXO N° 05 Tratamiento de la mucormicosis 33
ANEXO N° 06 Características de los principales antifúngicos 34
IX. BIBLIOGRAFÍA 38

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS – DIRECCIÓN DE MEDICINA – OPE
Dpto. de Normatividad, Calidad y Control Nacional de Servicios Oncológicos – INEN – V°B°
OFICINA DE ORGANIZACIÓN – V°B° – OPE-INEN
DEPARTAMENTO DE ESPECIALIDADES MÉDICAS
DEPARTAMENTO DE ESPECIALIDADES MÉDICAS – SERVICIO DE INFECTOLOGIA – INEN

I INTRODUCCIÓN

La incidencia de infecciones fúngicas invasivas (IFI) se ha incrementado en las últimas décadas debido al uso de terapias más intensas en el manejo de los pacientes oncológicos; como es la quimioterapia, el trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) y las terapias en unidades de cuidados intensivos.

Aproximadamente el 15% de las infecciones asociadas a la atención médica son causadas por hongos[1] siendo *Candida spp* y *Aspergillus spp* responsables del 80% a 90% del total de IFI[2].

Muchos factores afectan la mortalidad por IFI, entre ellos la enfermedad de fondo, la elección de la terapia antifúngica y la capacidad de lograr un control temprano de la fuente donde tenemos claros ejemplos como el manejo quirúrgico de la mucormicosis y la remoción del catéter venoso central (CVC) en las candidemias.

La aspergilosis pulmonar invasiva es una causa importante de IFI que afecta a los inmunocomprometidos. *Aspergillus spp.* es la causa más común de IFI en pacientes con TPH alogénico en América Latina y es la segunda causa más común en pacientes con trasplante de órganos sólidos, presentando una mortalidad que varía entre el 30% a 83% a nivel mundial y superior al 70% en algunas series en Latinoamérica[3]. Con respecto a la candidiasis invasiva, la mortalidad global bruta se encuentra en el rango de 40% a 60%; además se debe resaltar el incremento de la incidencia de las especies de Candida no albicans en los últimos años a nivel global[1].

El arribo de la espectrometría de masas (MALDI-TOF) como método diagnóstico para la identificación de hongos puede conducir a un mejor reconocimiento de especies raras de Candida, como *C. auris*, así como a la identificación adecuada de hongos menos frecuentes como son *Trichosporon spp.* o *Fusarium spp.*

Es importante tener en cuenta que las IFI no solo prolongan los días de hospitalización, sino que elevan los costos de la terapia médica y retardan el inicio de nuevos ciclos de quimioterapia en el paciente oncológico. Por ello es importante iniciar con la más óptima terapia antifúngica disponible y asegurarse que los pacientes con mayor riesgo puedan recibir la profilaxis antifúngica con cobertura adecuada para hongos filamentosos, menos eventos adversos y mejor tolerabilidad.

II FINALIDAD

Contribuir a la reducción de la mortalidad del paciente oncológico con riesgo de IFI, asimismo con el diagnóstico y tratamiento oportuno de IFI en el paciente oncológico en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN).

III OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GENERAL

3.1.1 Estandarizar el manejo profiláctico antifúngico del paciente oncológico con riesgo de IFI.

3.1.2 Estandarizar el diagnóstico del paciente oncológico con IFI.

3.1.3 Estandarizar el manejo médico del paciente oncológico con IFI.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

3.2.1 Identificar al paciente oncológico con riesgo de IFI.

3.2.2 Establecer las directrices para el uso de tratamiento antifúngico en las principales infecciones fúngicas como son: candidiasis invasora, aspergilosis pulmonar invasiva, criptococosis, mucormicosis y otras infecciones fúngicas invasoras.

3.2.3 Establecer las directrices para el uso tratamiento antifúngico empírico y profilaxis antifúngica en el paciente oncológico.

3.2.4 Establecer las directrices para el seguimiento durante y posterior al tratamiento antifúngico al paciente con una IFI.

3.2.5 Establecer las directrices para la detección de los eventos adversos producidos por el tratamiento antifúngico en el paciente oncológico.

IV ÁMBITO DE APLICACIÓN

El presente Documento Técnico normativo, será aplicado al personal de salud médico y químico farmacéutico del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN).

V BASE LEGAL

- Ley N° 26842, Ley General de Salud.
- Ley N° 28343, Ley que declara de interés y necesidad pública la descentralización de los servicios médicos oncológicos.
- Ley N° 28748, Ley que crea como Organismo Público Descentralizado al Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas – INEN.
- Ley N° 29344, Ley marco de aseguramiento universal en salud.
- Ley N° 29414, Ley que establece los derechos de las personas usuarias de los servicios de salud.
- Ley N° 29459, Ley de los productos farmacéuticos, dispositivos médicos y productos sanitarios.
- Decreto Supremo N° 001-2007-SA, que aprueba el Reglamento de Organización y funciones del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas - INEN.
- Decreto Supremo N° 034-2008-PCM, que aprueba la calificación de organismos públicos de acuerdo a lo dispuesto por la Ley N° 29158.
- Decreto Supremo N° 016-2009-SA, que aprueba el Plan Esencial de Aseguramiento en Salud (PEAS).

- Decreto Supremo N° 008-2010-SA, que aprueba Reglamento de la Ley Marco de Aseguramiento Universal en Salud.
- Decreto Supremo N° 004-2013-PCM, que aprueba la Política Nacional de Modernización de la Gestión Pública.
- Decreto Supremo N° 027-2015-SA, que aprueba el Reglamento de la Ley N° 29414, Ley que establece los Derechos de las Personas Usuarias de los Servicios de Salud.
- Decreto Supremo N° 054-2018-PCM, que aprueba los Lineamientos de Organización del Estado, modificado por el Decreto Supremo N° 131-2018-PCM.
- Resolución Ministerial N° 1361-2018/MINSA, aprueba el documento técnico: Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales para el Sector Salud.
- Resolución Ministerial N° 540-2011/MINSA, que aprueba la Norma Técnica N° 091-MINSA/DIGEMID-V.01 "Norma Técnica de Salud para la Utilización de Medicamentos no considerados en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales".
- Resolución Ministerial N° 721-2016/MINSA, que modifica el numeral 1, el sub numeral 6.5 y el sub numeral 6.13 de la NTS N° 091-MINSA/DIGEMID-V.01 "Norma Técnica de Salud para la Utilización de Medicamentos No considerados en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales", aprobada por Resolución Ministerial N° 540-2011/MINSA.
- Resolución Jefatural N° 207-2017-SIS, que aprueba la Directiva Administrativa N° 002-2017-SIS-GNF-V.01 "Directiva Administrativa que establece el Proceso de Valoración de las Prestaciones de Salud del Seguro Integral de Salud".
- Resolución Jefatural N° 762-2018-J/INEN, que aprueba el Manual de Bioseguridad del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas.
- Resolución Jefatural N° 055-2019-J/INEN, que aprueba el "Plan de Fortalecimiento del Proceso de Higiene de Manos en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas - INEN 2019".
- Resolución Jefatural N° 276-2019-J/INEN, que aprueba la Directiva Administrativa N° 001-2019-INEN/DICON-DNCC Lineamientos para la elaboración de Documentos Normativos en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas-INEN.

VI CONTENIDO

6.1 ABREVIATURAS Y DEFINICIONES

6.1.1 ABREVIATURAS

APACHE	Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II
API	Aspergilosis pulmonar invasiva
ARDS	Síndrome de dificultad respiratoria aguda
CMV	Citomegalovirus
CVC	Catéter venoso central
EICH	Enfermedad injerto contra huésped
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer
HSV	Virus herpes simple
IFI	Infección fúngica invasiva
LBA	Lavado Broncoalveolar
LLA	Leucemia linfoblástica aguda
LMA	Leucemia mieloide aguda
LPSNC	Linfoma primario del sistema nervioso central
QT	Quimioterapia
SAPS II	Simplified Acute Physiology Score
SMD	Síndrome mielodisplásico
SNC	Sistema nervioso central
TDM	Monitorización terapéutica de fármacos
TEM	Tomografía espiral multicorte
TMP/SMX	Trimetoprim/ Sulfametoxazol

TOS	Trasplante de órgano sólido
TPH	Trasplante de progenitores hematopoyéticos
UCI	Unidad Cuidados Intensivos

6.1.2 DEFINICIONES

TÉRMINO	DEFINICIÓN
Corticoterapia como factor riesgo inmunosupresión	Uso de corticoides equivalentes a prednisona > 20 mg /día por un tiempo > 1 mes.
EICH	Enfermedad injerto contra huésped: Complicación que se presenta en los pacientes post TPH alogénicos, producto del ataque de los linfocitos T del donante (injerto) contra las células del receptor (huésped), siendo más frecuente las afecciones hepatobiliares, gastrointestinales, mucocutáneas y pulmonares.
Ibrutinib	Medicamento que se usa para tratar Leucemia linfocítica crónica, el linfoma linfocítico pequeño y la Macroglobulinemia de Waldenström (tipo de linfoma no Hodgkin). También usado para tratar Linfoma de células del manto y Linfoma de la zona marginal en pacientes que ya recibieron al menos otro tratamiento. El ibrutinib impide la acción de una proteína que se llama tirosina cinasa de Bruton (BTK); es posible que esto ayude a evitar el crecimiento de células cancerosas. Es un tipo de inhibidor de la tirosina cinasa.
Neutropenia	▪ Neutropenia significativa: Definida como el conteo absoluto de neutrófilos < 1000 / µL en sangre periférica. ▪ Neutropenia severa: Definida como el conteo absoluto de neutrófilos < 500 / µL en sangre periférica. ▪ Neutropenia profunda: Definida como el conteo absoluto de neutrófilos < 100 / µL en sangre periférica.
Profilaxis antifúngica	Administración preventiva de un agente antifúngico al paciente con alto riesgo de sufrir una IFI sin signos y síntomas atribuibles.
Trasplante alogénico	Procedimiento por el cual un paciente recibe progenitores hematopoyéticos sanos, provenientes de un donante.
NIH. Instituto Nacional del Cáncer. Diccionario de cáncer.2020.	

6.2 PROCESO A ESTANDARIZAR

Tratamiento antifúngico en el paciente oncológico

6.3 NOMBRE Y CÓDIGO CIE 10

NOMBRE: INFECCIÓN FÚNGICA	
CÓDIGO CIE-10	**NOMBRE DE INFECCIÓN FÚNGICA**
B37.5	Meningitis debida a Candida
B37.6	Endocarditis debida a Candida
B37.7	Septicemia debida a Candida
B44	Aspergilosis pulmonar invasiva
B44.1	Otras formas de aspergilosis
B44.7	Aspergilosis diseminada
B44.8	Otras formas de aspergilosis
B44.9	Aspergilosis, no especificada
B45.0	Criptococosis pulmonar

B45.1	Criptococosis cerebral
B45.2	Criptococosis cutánea
B45.3	Criptococosis ósea
B45.7	Criptococosis diseminada
B45.8	Otras formas de criptococosis
B45.9	Criptococosis, no especificada
B46	Mucormicosis pulmonar
B46.1	Mucormicosis rinocerebral
B46.2	Mucormicosis gastrointestinal
B46.3	Mucormicosis cutánea
B46.4	Mucormicosis diseminada
B46.5	Mucormicosis, sin otra especificación
B59	Neumocistosis

6.4 METODOLOGÍA

6.4.1 PROCESO DE ELABORACIÓN

Las directrices del tratamiento antifúngico y detección de eventos adversos secundarios en el presente documento técnico se basan en las recomendaciones publicadas por las principales guías internacionales entre las cuales se incluyen:

- Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America.[4]
- Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Aspergillosis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America.[5]
- Executive summary of clinical practice guideline for the management of invasive diseases caused by Aspergillus: 2018 Update by the GEMICOMED-SEIMC/REIPI.[6]
- Guidelines for the diagnosis, prevention and management of cryptococcal disease in HIV infected adults, adolescents and children: suplement to the 2016 consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection. Word Health Organization.[7]
- ECIL-6 guidelines for the treatment of invasive candidiasis, aspergillosis and mucormycosis in leukemia and hematopoietic stem cell transplant patients.[8]
- ECIL-6 guidelines for treatment of Pneumocystis jirovecii pneumonia in non-HIV-infected hematology patients.[38]

  Además, se realizó una búsqueda bibliográfica en PUBMED para tener información actualizada sobre los temas que se tocaran en el documento técnico.
- La elección de las guías mencionadas se realizó en base a un consenso formal considerando el año de publicación y de actualización.

6.4.2 PROCESO DE IMPLEMENTACIÓN

- El proceso de implementación inicia con la difusión del documento técnico en el portal web del INEN (https://portal.inen.sld.pe/).
- Las estrategias de implementación consisten en capacitaciones continuas al personal de salud y/o administrativo, recordatorios (mails, protectores de pantalla, etc.) así como considerar al presente documento técnico como sustento para solicitar la utilización de medicamentos no considerados en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME) según Resolución Ministerial N° 540-2011/MINSA, modificatorias y normas vigentes relacionadas.

- Se realizará la monitorización de la implementación a través de indicadores, el cual será evaluado con una frecuencia semestral (Anexo N° 01).

6.4.3 PROCESO DE ACTUALIZACIÓN

- La actualización del documento técnico se realizará con una frecuencia anual.
- La actualización se realizará en un período menor cuando existan:

a. Nuevas intervenciones diagnósticas y/o de manejo avalada por guías internacionales.

b. Reciente aprobación de drogas por la agencia regulatoria nacional DIGEMID o agencias regulatorias internacionales de alta vigilancia como FDA y/o EMA.

c. Indicaciones consideradas en el documento técnico que hayan perdido vigencia o hayan sido reemplazadas por otras.

6.5 CONSIDERACIONES GENERALES

La decisión del tratamiento médico está basada en el juicio clínico del médico oncólogo tratante, este documento técnico no tiene como finalidad reemplazar el juicio clínico.
Los medicamentos indicados en el presente documento técnico deberán tener aprobación por la agencia regulatoria nacional DIGEMID o agencias regulatorias internacionales de alta vigilancia como FDA y/o EMA.

6.5.1 DEFINICIÓN INFECCIÓN FÚNGICA INVASIVA

La infección fúngica invasiva es aquella que afecta habitualmente tejidos, órganos y líquidos orgánicos estériles. Se puede clasificar a la vez en: Enfermedad fúngica invasiva probable, que requiere la presencia de al menos un factor asociado al huésped, presencia de un hallazgo clínico y evidencia micológica; y se propone para pacientes inmunocomprometidos únicamente. Mientras que la definición de IFI probada que requiere el análisis microscópico de material estéril o cultivo de secreción estéril positivo, puede aplicarse a cualquier paciente independientemente del estado de inmunosupresión.

Con respecto a la infección fúngica invasiva posible, requiere la presencia de al menos un factor asociado al huésped, presencia de un hallazgo clínico y no presenta evidencia micológica, motivo por el cual se ha dejado de utilizar.[9] (Anexo N° 02)

6.5.2 CLASIFICACIÓN DE INFECCIONES FÚNGICAS

Se puede clasificar a las IFI en 2 categorías clínico - micológicas: IFI oportunistas y endémicas.[10]

IFI oportunistas

- *Candida spp.*
- *Aspergillus spp.*
- *Criptococcus neoformans*
- *Zigomicetos*
- *Pneumocystis jiroveci*
- *Trichosporon spp*
- *Scedosporium spp.*
- *Fusarium spp.*
- Otros

IFI endémicas:

- *Histoplasma capsulatum*
- *Paracoccidioides brasiliensis*
- *Coccidioides immitis*
- *Blastomyces dermatitidis*

6.6 CONSIDERACIONES ESPECÍFICAS

6.6.1 CANDIDIASIS

Se define como candidemia el aislamiento en hemocultivo de alguna especie de cándida, siendo la recomendación que todo paciente con aislamiento de *Candida spp.* en sangre, independientemente de si la muestra ha sido obtenida transcatéter o por punción venosa, deba recibir tratamiento antifúngico temprano.

La candidiasis de órganos profundos es una entidad clínica más difícil de diagnosticar, entre los cuales se encuentran el hígado, el bazo, el corazón, ojos, peritoneo, riñón, hueso, meninges y pulmones con o sin candidemia concomitante.

Las 5 especies patógenas de cándida más frecuentes son: *C. albicans, C. glabrata, C. tropicalis, C. parapsilosis,* y *C. krusei.* Siendo la candidemia la cuarta causa de infecciones del torrente sanguíneo en pacientes hospitalizados y tercera entre los pacientes de la unidad de cuidados intensivos (UCI), además tener en cuenta que la incidencia de candidemia en la UCI es 7 a 10 veces mayor que en las salas generales tanto médicas como quirúrgicas. [11,12,13]

Los estudios epidemiológicos han indicado que el patrón de infección ha cambiado de *C. albicans* a favor de las especies no albicans, aunque *C. albicans* en el análisis individual continúa siendo la principal especie responsable de la candidiasis invasora (46,3%), seguida de *C. glabrata* (24,4%) y *C. parapsilosis* (8,1%) en diversas series.

Con respecto a la epidemiología de la candidemia en Perú, contamos con el estudio retrospectivo realizado por Rodríguez et col., donde participaron 3 hospitales en Lima; contribuyendo el Hospital Guillermo Almenara (62.7%), Hospital Dos de Mayo (19%) y Hospital Alberto Sabogal (18.3%) con el total de 158 muestras, encontrándose que la frecuencia de especies de Candida no albicans en los hemocultivos representó el 72.2%, y las especies más frecuentes fueron *Candida albicans* n = 44 (27.8%) y *Candida parapsilosis* n = 40 (25.3%). Se encontró resistencia al fluconazol en cuatro muestras (2.6%) y el total de las muestras fueron sensibles para anidulafungina y amfotericina B; siendo a la vez las comorbilidades más frecuentemente asociadas cirugía reciente (n = 61, 38.9%), ventilación mecánica (n = 60, 38.2%) y nutrición parenteral total (n = 57, 36.3%).[14]

En el INEN entre enero del 2008 y diciembre del 2011 se registraron 107 episodios de candidemia representando las especies de Candida no albicans el 73.8% del total de episodios registrados. En el análisis individual tenemos que, a diferencia de lo encontrado en otras instituciones y países, la especie de cándida predominante es *C. tropicalis* (52%),[15] dato que persiste al analizar el mapa microbiológico del 2018 del INEN donde de las 55 muestras de hemocultivos positivo para *Candida spp* se aisló principalmente *C. tropicalis* (58.2%), *C. albicans* (21.8%) y *C. glabrata* (7.3%).

La candidemia se suele presentar tardíamente a partir de la tercera semana de hospitalización en pacientes con factores de riesgo, afectando a pacientes de

todas las edades, pero con mayor prevalencia en lactantes menores de 1 año y en adultos mayores de 65 años. Con respecto a los factores de riesgo y scores pronóstico para Candidiasis Invasora. (Revisar Tabla N° 01 y Tabla N° 02).

Tabla N° 01. Factores de riesgo para el Desarrollo de Candidiasis Invasora[16]	
Neoplasia hematológica o sólida	Uso agentes antifúngicos
Neutropenia	Presencia de CVC
Falla renal	Ventilación mecánica
Pancreatitis aguda severa	Nutrición parenteral
Trasplante de órganos	Uso de agentes inmunosupresores
Hospitalización prolongada en UCI	Colonización por especies de Candida
Hemodiálisis	Procedimientos quirúrgicos
Uso antibióticos amplio espectro	

Tabla N° 02.- Scores pronóstico para Candidiasis Invasora.[17,18,19]

NOMBRE	COMPONENTES	PUNTO DE CORTE	S/E	VPP/VPN
Índice de colonización de Pittet	Relación entre el número de lugares colonizados por *Candida spp.* sobre el número de sitios cultivados. Sin incluir sangre.	≥ 0.5	64.3/69.6%	66/100%
Índice de colonización corregido de Pittet	Relación entre el número de lugares con colonización pesada (crecimiento ≥10^5 cfu/ml) por *Candida spp.* sobre el número de sitios cultivados. Sin incluir sangre.	≥ 0.4	100/100%	100/100%
Candida Score	Asigna un punto por ítem para cirugía, colonización multifocal y nutrición parenteral total, y 2 puntos para sepsis severa.	≥ 3	77.6/66.2%	57.1/97.7 %
Score Ostrosky -Zeichner modificado (Mycoses 2009)	• Estancia mínima en UCI 4 días • Ventilación Mecánica ≥ 48 horas • Antibióticos días 1-3 estancia en UCI • CVC días 1-3 estancia en UCI Y al menos 1 de los siguientes criterios: • Cirugía mayor en los 7 días previos ingreso a UCI • Corticoides u otros inmunosupresores en los 7 días previos a ingreso en UCI • Pancreatitis en los 7 días previos a ingreso en UCI • Nutrición Parenteral Total días 1-3 de estancia en UCI • Diálisis de algún tipo días 1-3 de estancia en UCI		50/83%	10/97%

Con respecto a los métodos diagnósticos para las entidades invasivas asociadas a cándida, se tiene dificultades para el diagnóstico por métodos convencionales,

ya que el rendimiento de los hemocultivos es menor al 50% y entidades como la candidiasis invasora no necesariamente presentará hemocultivos positivos.

Es de suma importancia el uso de biomarcadores debido a que los signos y síntomas no son específicos en esta patología, necesitándose procedimientos invasivos para la obtención de las muestras, lo cual es muchas veces complicado de realizar por el estado del paciente. El 1,3 β-D-glucano es un componente de la pared del hongo, siendo producido por especies de hongos como *Aspergillus sp, Candida sp, Pneumocystis sp. Coccidioides sp,* e *Histoplasma sp.*, mientras que no se produce por *Cryptococcus sp* o Mucorales. Es importante recordar que la positividad del 1,3 β-D-glucano se puede presentar hasta 10 días antes que se presenten manifestaciones clínicas de candidiasis invasora y que los pacientes colonizados por cándida no son una causa de falsos positivos. Además, cuando se considera como positivo la obtención de dos resultados positivos continuos, la sensibilidad puede llegar hasta el 50% y la especificidad al 99%. La mayor utilidad del uso combinado de los biomarcadores es por su alto valor predictivo negativo.[20,21] (Revisar Tabla N°03 Biomarcadores para Candidiasis Invasora).

Se ha reportado que el inicio del tratamiento antifúngico empírico temprano genera mayor estabilidad clínica [22], a la vez en el estudio de Garey et al. se encontró que la demora por día en el inicio del antifúngico genera incremento en la mortalidad encontrándose que cuando se inicia el tratamiento el mismo día de la toma de los hemocultivos la mortalidad fue del 15%, mientras que cuando el inicio del antifúngico fue en ≥ 3 días se tuvo una mortalidad del 41.4%.[23] (Revisar Tabla N°04. Tratamiento Candidemia en el paciente no neutropénico y Anexo N° 03 Algoritmo para el manejo de candidiasis invasora en pacientes oncohematológicos y TPH)

Tabla N° 03.- Biomarcadores para Candidiasis Invasora. [20,21,22]

BIOMARCADOR	SENSIBILIDAD	ESPECIFICIDAD	VPN
Manano y anticuerpos antimanano (MN/acMN)	83%	86%	—
Anticuerpos antimicelio (CAGTA)	77-89%	91-100%	—
1,3 β -D- glucano	75 ± 6%	85 ± 3%	—
Detección ácidos nucleicos	99%	98%	—
Sistema Resonancia Magnética T2 Candida Panel	88.9 - 91,1%	99.4%	99%

Tabla N° 04.- Tratamiento de la candidemia en el paciente no neutropénico y neutropénico[4]	
CANDIDEMIA PACIENTE NO NEUTROPÉNICO	
EQUINOCANDINA (Anidulafungina: dosis de carga de 200 mg, luego 100 mg diarios) se recomienda como terapia inicial.	PRIMERA RECOMENDACIÓN
AMFOTERICINA B LIPOSOMAL (LAmB) (3-5 mg/kg c/24 horas) es una alternativa razonable si hay intolerancia, limitada disponibilidad o resistencia a otros agentes antifúngicos.	1° OPCIÓN ALTERNATIVA
FLUCONAZOL dosis de carga de 12 mg/kg luego 6 mg/kg c/24 horas es una alternativa aceptable a una equinocandina como terapia inicial en aquellos pacientes que no estén críticamente enfermo y que se considera poco probable que tengan una especie de cándida resistente a fluconazol.	2° OPCIÓN ALTERNATIVA
VORICONAZOL 6 mg/kg c/12 h (1°día), luego 3 mg/kg c/12 h es eficaz para la candidemia, pero ofrece poca ventaja sobre el fluconazol como terapia inicial. Voriconazol se recomienda como terapia oral de desescalamiento para casos seleccionados de Candida no albicans resistente a fluconazol.	3° OPCIÓN ALTERNATIVA
CANDIDEMIA PACIENTE NEUTROPÉNICO	
EQUINOCANDINA (Anidulafungina: dosis de carga de 200 mg, luego 100 mg diarios) se recomienda como terapia inicial.	PRIMERA RECOMENDACIÓN
AMFOTERICINA B LIPOSOMAL (LAmB) (3-5 mg / kg c/24 horas) es efectiva pero menos recomendada por toxicidad.	1°OPCIÓN ALTERNATIVA
VORICONAZOL 6 mg/kg c/12 h (1°día), luego 4 mg/kg c/12 h puede ser utilizado en situación donde se requiera una cobertura adicional para hongos filamentosos.	2°OPCIÓN ALTERNATIVA
FLUCONAZOL dosis de carga de 12 mg/kg luego 6 mg/kg c/24 horas es una alternativa en pacientes que no se encuentren críticamente enfermos y no hayan estado expuestos previamente a los azoles, además de contar con la sensibilidad para los azoles.	3°OPCIÓN ALTERNATIVA

Revisar Algoritmo diagnóstico de Candidiasis Invasora en el paciente oncológico y post TPH (ANEXO N°03)

Algunas pautas para el tratamiento son:

- *Candida krusei* presenta resistencia intrínseca al fluconazol.
- *Candida glabrata* rápidamente adquiere resistencia con el tratamiento con fluconazol.[19]
- Cuando la candidemia es causada por *C. parapsilosis*, el fluconazol es superior a las equinocandinas ya que *C. parapsilosis* muestran mayor frecuencia de cepas no sensibles a equinocandinas que al fluconazol debido a mutaciones en el gen FKS.[24]
- Todos los pacientes con candidiasis deben tener un examen oftalmológico dilatado, preferentemente realizado por un oftalmólogo, dentro de la primera semana después del diagnóstico.
- Si al día cinco de tratamiento para candidemia el paciente persiste febril se recomienda repetir la evaluación oftalmológica y realizar un ecocardiograma.
- Se deben realizar hemocultivos de seguimiento cada 48 horas para establecer el momento en el que se eliminó la candidemia.
- La duración recomendada de la terapia para la candidemia sin complicaciones metastásicas es de dos semanas después de documentado el aclaramiento de especie de Candida del torrente sanguíneo (hemocultivo) y resolución de síntomas atribuibles a candidemia.[24]
- Los CVC deben retirarse tan pronto como sea posible en el curso de la candidemia cuando la fuente se presume que es el CVC y el catéter se puede quitar de manera segura.

- El empleo de reglas de predicción para identificar pacientes con mayor probabilidad de beneficiarse de la profilaxis es ventajoso ya que el uso inapropiado de antifúngicos puede promover la resistencia y aumentar costos.
- Ningún score es aceptado universalmente, dado que cada uno presenta sus propias limitaciones.
- Es importante el inicio temprano de tratamiento con alta sospecha de candidiasis invasiva o candidemia por la alta mortalidad asociada.

6.6.2 ASPERGILOSIS INVASIVA

La aspergilosis invasiva aguda se puede dividir en API y formas extra pulmonares[6], según la clasificación según EORTC 2019 la definición de aspergilosis pulmonar invasiva probada requiere la presencia de un factor asociado al huésped, un hallazgo clínico como la presencia de una lesión o lesiones densa(s) con o sin signo del halo, signo del aire creciente, cavidad o consolidación en forma de cuña y segmentaria o lobar y evidencia micológica. Mientras que para aspergilosis pulmonar invasiva probable presenta los dos primeros criterios sin la evidencia micológica.[9] (Revisar Anexo N°02 y N°04).

La aspergilosis pulmonar invasiva es la IFI más frecuente en el paciente post TPH, representando entre el 43 al 59% del total de infecciones fúngicas invasivas. Además, es la segunda IFI más frecuente en el paciente con neoplasias hematológicas.

API representa la forma más severa de aspergilosis ocurriendo en el paciente inmunocomprometido[6]. (Revisar Tabla N°05). La alta mortalidad de la aspergilosis invasiva una vez está establecida y el alto costo de la terapia justifica el uso de profilaxis primaria cuando la prevalencia de la aspergilosis invasora es superior al 8-10%.[27] Los pacientes con LMA y los que reciben un trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (especialmente en pacientes con fuente de cordón umbilical o TPH haploidéntico), tienen riesgo de infección por Aspergillus durante la fase de neutropenia, y en el caso de presentar la enfermedad injerto contra huésped (EICH), en quienes la profilaxis requiere una actividad específica frente a Aspergillus.[6]

Tabla N° 05. Pacientes con alto riesgo de API[27]
Leucemia mieloide aguda
Receptores de TPH alogénico
EICH moderada y grave
Neutropenia prolongada
Neoplasias hematológicas con terapias inmunobiológicas.
Receptores TOS (especialmente corazón y pulmón)
LPSNC que recibe Ibrutinib
Infección por influenza A (H1N1) (especialmente en pacientes inmunocomprometidos)

En el paciente con profilaxis antifúngica se recomienda la obtención de galactomano en lavado bronqueo alveolar (LBA) si el compromiso es pulmonar, ya que se encuentra menos afectado que los valores séricos de galactomanano. Idealmente el tratamiento debe realizarse con fármacos antifúngicos de una familia distinta a la utilizada en la profilaxis, amfotericina B liposomal en los casos de profilaxis con voriconazol y posaconazol; y si se elige tratamiento combinado debe realizarse con fármacos de familias distintas al utilizado en la profilaxis.[26] A

la vez es importante considerar la existencia de especies de aspergillus resistentes a amfotericina B, como *A. terreus, A. nidulans, A. lentulus.*[25]

El poder discriminar entre API y una colonización es muchas veces complejo, necesitándose evaluar minuciosamente la clínica, imágenes y exámenes auxiliares como el galactomanano. La monitorización del galactomanano se relaciona con la respuesta al tratamiento, asociándose mayores concentraciones durante el tratamiento a peor pronóstico. Los valores de galactomanano para el diagnóstico de aspergilosis son; sérico: ≥ 0.5, lavado broncoalveolar (LBA): ≥ 1.0, líquido cefalorraquídeo (LCR): ≥ 1.0.[9]

El manejo quirúrgico debe considerarse ante la presencia de lesiones cercanas a grandes vasos, órganos vitales, hueso y pleura, además si el paciente presenta hemoptisis significativa con foco único.[25]

Con respecto al tratamiento, voriconazol e isavuconazol deben considerarse medicamentos de elección para el tratamiento primario de aspergilosis invasiva en pacientes hematológicos. [5,6] voriconazol, es el agente de primera línea recomendado para pacientes críticos cuando se pueden monitorizar las concentraciones séricas (TDM), prueba que hasta el momento no se puede realizar en el INEN o en otros hospitales del Ministerio de Salud. En pacientes que presenten mayor riesgo de hepatotoxicidad, interacción farmacológica relevante o alergia se recomienda el uso de la formulación liposomal de amfotericina B o isavuconazol, sobre todo este último fármaco si el paciente se encuentra recibiendo medicamentos nefrotóxicos. Isavuconazol no requiere monitorización de niveles séricos contando con un favorable perfil farmacodinámico y de seguridad, siendo recomendado en aquellos pacientes con insuficiencia renal. [28]

Amfotericina B liposomal es una alternativa para el tratamiento primario o de rescate para pacientes intolerantes, que tienen hepatitis o son refractarios al voriconazol o al isavuconazol. También para pacientes con sospecha o confirmación de resistencia para azoles o no se pueden utilizar estos medicamentos por interacciones farmacológicas. Las equinocandinas y el posaconazol no se recomiendan como tratamiento primario de API en pacientes oncohematológicos, pero son una alternativa como terapia de rescate cuando otros azoles y la amfotericina B liposomal no se puede utilizar.[6] A la vez durante el tratamiento antifúngico se debe buscar disminuir la inmunosupresión de manera complementaria.

Cuando se presenta compromiso del SNC por aspergilosis, voriconazol se considera actualmente el estándar de tratamiento de aspergilosis del SNC y la amfotericina B liposomal es la mejor alternativa en casos de intolerancia o aquellos refractarios a voriconazol. En la endoftalmitis por Aspergillus adicionalmente se puede utilizar voriconazol o amfotericina B deoxicolato intravítreo cuando se presente compromiso macular. [5] (Revisar Anexo N° 04 Algoritmo para el manejo de Aspergilosis Pulmonar Invasiva).

6.6.3 CRIPTOCOCOSIS

La criptococosis es la forma más común de meningitis fúngica. Siendo en el humano las 2 principales especies *Cryptococcus neoformans* y *Cryptococcus gattii.* La meningitis criptocócica causa el 15% de todas las muertes relacionadas con la infección por VIH con una mortalidad estimada de aproximadamente el 20%. En otras poblaciones como los trasplantados de órganos sólidos ocurre en un 2.8 - 8%, también encontrándose en pacientes con condiciones de inmunosupresión mortalidad de hasta el 20%.[28] (Revisar Tabla N° 06).

En una revisión sistemática de criptococosis y neoplasias desde 1970 al 2014 se incluyó 583 pacientes adultos, presentando la mayoría neoplasias hematológicas (379 pacientes) entre los cuales la neoplasia predominante fue el linfoma, seguido de leucemia y mieloma. Además, se encontró que la afectación del sistema nervioso central fue más común en neoplasias hematológicas, mientras que los pacientes con neoplasias sólidas tenían más probabilidades de tener alguna afectación pulmonar. Sin embargo, la presentación clínica es variada y debe buscarse presencia de infección diseminada.[27]

En el 2018 en el INEN de 59 muestras de fungemias, 3 (4.5%) correspondieron a *Cryptococcus neoformans*. También se tienen los datos presentados en una serie de 05 casos del año 2014 al 2018 en el INEN, de pacientes con nódulos pulmonares asintomáticos candidatos a trasplante de células hematopoyéticas (TPH) que tuvieron como resultado en el cultivo de biopsia pulmonar *Cryptococcus spp.*

Tabla N° 06. Factores de riesgo para criptococosis

Asociados al huésped
Infección VIH
Post Trasplante de órganos sólidos
Enfermedades reumatológicas
Diabetes Mellitus
Cirrosis
Insuficiencia renal crónica
Inmunodeficiencia primaria con deficiencia de células T
Inmunodeficiencia y linfopenia idiopática CD4
Síndrome Hiper IgE
Terapia Inmunosupresora
Corticoides
Anti-IFN gamma
Ibrutinib
Fingolimod
Natalizumab
Alentuzumab

La criptococosis afecta principalmente el SNC produciendo meningitis. En menor proporción, se produce compromiso de los pulmones y órganos como la piel, los ojos, la próstata y los huesos principalmente. En un paciente inmunocomprometido, la neumonía criptocócica suele ser sintomática y en algunos casos puede progresar rápidamente hacia el síndrome de dificultad respiratoria aguda, incluso sin compromiso del SNC. Dentro de los hallazgos radiológicos podemos encontrar nódulos simples o múltiples no calcificados bien definidos, infiltrados pulmonares, derrame pleural y linfadenopatía hiliar.

A) DIAGNÓSTICO

a. **Tinta china en LCR:** Se ha informado que la sensibilidad diagnóstica para *C. neoformans* es menor en pacientes VIH negativos (30-72%) que en aquellos con VIH/SIDA (80%).

b. **Antígeno para criptococo:** en sangre sensibilidad 94-100% y LCR sensibilidad 87-100%. Dentro de los cuales se encuentra la aglutinación en látex (LA), Ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas (ELISA) y, más recientemente el flujo lateral para

criptococo (LFA) con sensibilidad y especificidad > 98%. Falsos positivos son poco frecuentes, pudiendo estar asociados al fenómeno de prozona.
La detección de antígeno para criptococo (CrAg) en sangre juega un rol importante dentro de los programas de tamizaje debido a que hasta un tercio de pacientes con VIH que presentan antigenemia positiva presentan meningitis por criptococo. Además, esta prueba puede realizarse en muestras de sangre y LCR teniendo un resultado en poco tiempo, y en el caso del Flujo lateral para criptococo en menos de 15 minutos lo que permite una rápida toma de decisiones.[30]

c. **Cultivo para hongos**: es el gold standard teniendo como desventaja el tiempo de crecimiento y como ventaja el poder tener resultados de sensibilidad y que se puede realizar en muestras distintas a LCR y suero.

Con respecto al tratamiento, el manejo de criptococemia o criptococosis diseminada debe realizarse como si estuviera presente compromiso del SNC.[31] (Revisar Tabla N° 07).

Algunas recomendaciones para el uso de amfotericina B tanto en la presentación liposomal y deoxicolato son la infusión de un litro de solución salina a medio normal junto con KCl 20mEq, dos horas antes de la infusión de amfotericina, utilizar tabletas de KCl 8mEq V.O C/12h y suplemento de magnesio como trisilicato de magnesio 500mg o Cloruro de magnesio 4mEq V.O c/12h. A la vez deben monitorizarse los electrolitos principalmente K^+ y Mg^+, la creatinina y la hemoglobina por el uso de polienos.[28]

El objetivo de las punciones lumbares terapéuticas es la reducción del 50% de la presión de apertura o terminar con una presión de cierre de 20 cmH_2O o menor, la realización de punciones lumbares durante el tratamiento ha demostrado disminuir la mortalidad y son un punto clave en el manejo del paciente con neurocriptococosis, se recomienda se realicen diariamente en aquellos pacientes que persistan con signos o síntomas de hipertensión endocraneana hasta que se resuelva la sintomatología o la presión de apertura se normalice.

Durante el tratamiento es recomendable la reducción de la inmunosupresión de manera paulatina para evitar el Síndrome de Reconstitución Inmune (IRIS), iniciando con la disminución de la corticoterapia. Medicamentos como tacrolimus, micofenolato mofetil y prednisona pueden incrementar el riesgo de IRIS.

Con respecto al IRIS el diagnóstico es clínico principalmente y se basa en la exclusión de otros diagnósticos como la recaída de la neurocriptococosis, ayudándonos a diferenciar el LCR ya que en el caso de IRIS es estéril.

Tabla N° 07. Tratamiento criptococosis en paciente VIH y no VIH [7,28]

FASE TRATAMIENTO	MEDICAMENTO	DURACIÓN	RECOMENDACIONES
CRIPTOCOCOSIS EN PACIENTE NO VIH			
INDUCCIÓN	Amfotericina B liposomal (3-4 mg/kg c/24h E.V) + Flucitosina 100 mg/kg día dividido en 4 dosis V.O	4-6 semanas	Se puede extender la inducción a 6 semanas si se presentan complicaciones neurológicas.

	Amfotericina B liposomal (3-4 mg/kg c/24h E.V) + Fluconazol 1200 mg E.V c/24 h.	4-6 semanas	Si no se dispone de flucitosina.
CONSOLIDACIÓN	Fluconazol 800 – 1200 mg c/24 h V.O	8 semanas	
MANTENIMIENTO	Fluconazol V.O 200 – 400 mg c/24 h V.O	12-18 meses	Se podría extender según tiempo de inmunosupresión.
CRIPTOCOCOSIS EN PACIENTE VIH			
INDUCCIÓN	Amfotericina B liposomal (3-4 mg/kg c/24h E.V) + Flucitosina (100 mg/kg/día dividido en 4 dosis) Fluconazol 1200 mg E.V c/24h.	1° semana: durante 1 semana. 2° semana: durante 1 semana.	Administrar Amfotericina B liposomal en infusión de 2 horas.
	Alternativa Amfotericina B liposomal (3-4 mg/kg c/24h E.V) E.V. + Fluconazol 1200 mg E.V c/24h.	2 semanas	Administrar Amfotericina B liposomal en infusión de 2 horas.
CONSOLIDACIÓN	Fluconazol 800 mg/día V.O o 6-12 mg/kg/día en adolescentes o niños	8 semanas	
MANTENIMIENTO	Fluconazol 200 mg/día V.O o 6 mg/Kg/día V.O en adolescentes o niños	12 meses	

6.6.4 MUCORMICOSIS

Mucormicosis describe la infección por hongos de la orden Mucorales, siendo las especies más frecuentes *Rhizopus spp*, *Mucor spp* y *Lichtheimia spp*, *Cunninghamella y Rhizomucor.* Es la tercera causa más frecuente de IFI en pacientes oncohematológicos.[32]

En la revisión de la literatura de Nucci et al, de 143 casos de mucormicosis reportados en Sudamérica entre 1960 y 2018 se encontró que la patología subyacente más frecuente fue Diabetes Mellitus (42%), trauma penetrante/quemaduras (20.3%), Neoplasias (13.3%) de las cuales hematológicas fueron el 11.2% y Trasplante Órgano Solido (12.6%). Siendo la presentación clínica más frecuente reportada la rino-orbito cerebral (40.2%) seguida de la mucormicosis cutánea/tejido blando (23.8%). (Revisar Tabla N°08). Presentando la mayor mortalidad, de un 100% los tres pacientes post TPH incluidos en el estudio.[33] La mortalidad general estimada varía entre 32% y 70% en diversos estudios, encontrándose que la localización de la Mucormicosis se asoció con la supervivencia. [34] Además, la demora en el inicio del tratamiento está asociada con un incremento de la mortalidad, y se debe tener en presente que para poder mejorar la supervivencia son importantes tres pilares: el manejo quirúrgico temprano, control de la enfermedad de fondo y el tratamiento antifúngico de inicio temprano.

Tabla N° 08. Factores riesgo Mucormicosis.[33,34]
Diabetes
Trasplante de órgano sólido
Trasplante de precursores hematopoyéticos (TPH)
Neoplasia hematológica
Corticoterapia
Enfermedad renal crónica
Usuarios drogas E.V (Mucormicosis cerebral)
Prematuridad (Mucormicosis gastrointestinal)
Quemaduras (Mucormicosis cutánea)
Trauma (Mucormicosis cutánea)

Con respecto a la presentación, son seis los síndromes clínicos distintos que pueden ocurrir en huéspedes susceptibles. Los cuales han sido clasificados como presentaciones rino-orbito-cerebrales, pulmonares, cutáneas, gastrointestinales, diseminadas y poco frecuentes.[34] Siendo la manifestación más frecuente el compromiso rino-orbito cerebral, en el cual se puede presentar compromiso del paladar, los senos esfenoidales, las órbitas, los senos cavernosos y el cerebro. En la mucormicosis rino- orbito cerebral son tres los signos clínicos que se ha encontrado afectan significativamente la supervivencia y, por ende, su presencia debería provocar un tratamiento urgente: quemosis, parálisis del VI nervio craneal y trastornos cognitivos. Mientras que la presencia de hemiparesia, trastorno del sensorio y convulsiones focales son señales de invasión cerebral e infartos.[36]

La mucormicosis pulmonar se asocia particularmente con neoplasias hematológicas y en este grupo de pacientes se han identificado factores de riesgo clave como neutropenia (80%) seguido de uso corticoides (26%), TPH (24%), diabetes (18%) y enfermedad de injerto contra huésped (EICH) (10%). En la TEM de tórax la presencia de ≥10 nódulos pulmonares y derrame pleural se ha asociado significativamente con el diagnóstico de mucormicosis.[35] Mientras que el signo del halo invertido es más frecuente en mucormicosis que en API, pero no es patognomónico. Siendo el diagnóstico diferencial entre mucormicosis y aspergilosis pulmonar invasiva un desafío muchas veces al tener presentaciones clínicas, radiológicas y factores de riesgo del huésped similares.

La mucormicosis cutánea afecta principalmente a pacientes inmunocompetentes y en la mayoría se tiene antecedente de disrupción de la barrera cutánea, siendo el principal trauma (40%), cirugía (15%), uso de apósitos (15%) o quemaduras (6%). En la mucormicosis gastrointestinal el principal compromiso es intestinal y luego enfermedad gástrica, siendo las dos condiciones predisponentes principales el TOS (52%) y neoplasia hematológica (35%). Por último, la mucormicosis diseminada se define como el compromiso de al menos dos sitios no contiguos, siendo los principales grupos de riesgo los pacientes con EICH y neutropenia prolongada.

A) DIAGNÓSTICO

Observación en microscopía directa de las hifas no septadas o pauci-septadas, anchas (6-16 micrómetros) con ramificación en ángulo recto sugieren infección

con mucorales en lugar de especies de aspergillus. El gold standard para el diagnóstico de mucormicosis es el examen histológico, existiendo un alto nivel de correlación entre las pruebas moleculares y el cultivo.[36] En la revisión de Shadrivova et al. se encontró que la sensibilidad de las pruebas moleculares (PCR-RT, 18S r DNA, región ITS) fue del 88.2% mientras que del cultivo la sensibilidad obtenida fue 42.7%. Los nuevos enfoques de diagnóstico incluyen pruebas moleculares en suero y varias otras muestras clínicas, incluidos tejidos fijados con formalina, MALDI-TOF y detección de células T específicas de Mucorales.[32]

B) TRATAMIENTO

Tabla N° 09. Tratamiento Mucormicosis probable o confirmada.[38]

FASE TRATAMIENTO	TRATAMIENTO	OBSERVACIÓN
INICIAL	**Amfotericina B liposomal E.V:** 5 -10 mg/Kg c/24h desde el 1° día	
	Amfotericina B liposomal E.V: 10mg/kg c/24h	Presencia de compromiso cerebral y en Trasplante Órgano Sólido (TOS)
	Isavuconazol E.V: 1-2° día: 200 mg c/8h Desde 3° día: 200 mg c/24 h	Compromiso renal previo
PROGRESIÓN ENFERMEDAD O CUANDO SE PRESENTA COMPROMISO RENAL	**Isavuconazol E.V o V.O:** 1-2°día: 200 mg c/8h Desde 3° día: 200 mg c/24 h **Posaconazol E.V o V.O (tabletas):** 1° día: 300 mg c/12h Desde 2° día: 300 mg c/24h	
ENFERMEDAD ESTABLE O RESPUESTA PARCIAL	**Isavuconazol V.O:** 1-2° día: 200 mg c/8h Desde 3° día: 200 mg c/24 h	

La duración del tratamiento es desconocida, siendo semanas a meses. Se continuará hasta que se resuelva la inmunosupresión (neutropenia, diabetes) y se evidencie mejoría en el control imagenológico, siendo recomendado el uso de TEM semanales sobre todo en pacientes inestables.[37] Para lograr el tratamiento exitoso se requiere el desbridamiento quirúrgico del tejido infectado de manera temprana. (Revisar Tabla N°09 y Anexo N°05 Tratamiento de la mucormicosis confirmada o con sospecha)

6.6.5 NEUMOCISTOSIS

Pneumocystis jirovecii es un hongo con un marcado tropismo por el epitelio pulmonar, la transmisión ocurre por vías respiratoria y existe evidencia de la transmisión nosocomial entre humanos.[38] Es una patología emergente en el paciente inmunosuprimido no VIH con un impacto importante en la morbilidad y mortalidad, que puede llegar hasta el 50% en el paciente no - VIH. Hasta el 40% de los pacientes con las enfermedades linfoproliferativas se ven afectadas a menos que se encuentren en profilaxis. Además, cuando se presenta la

neumocistosis se genera un mayor riesgo de deterioro de la función pulmonar a largo plazo que el asociado a un episodio de neumonía bacteriana.

Con respecto a la presentación clínica característica lo más frecuente es la presencia de fiebre (86%), disnea (78%), tos no productiva (71%) e hipoxemia severa (71%). Además, hay coinfecciones importantes como el Citomegalovirus que puede llegar hasta el 50% sobre todo en pacientes post TPH alogénico.[37] En el paciente sin VIH se clasifica la gravedad de la neumocistosis en leve y moderado a severo. (Revisar Tabla N° 10)[39]

El uso del DHL en la población no VIH tiene evidencia limitada con pobre sensibilidad y especificidad, la mayor utilidad es el uso del PCR para neumocistosis al tener una alta sensibilidad ≥ 97 y un alto valor predictivo negativo (VPN) ≥ 99%.[40]

El inicio del tratamiento debe ser en el menor tiempo posible ya que se incrementa el riesgo de necesidad de ventilación mecánica y la mortalidad, no debe ser diferido por procedimientos de diagnóstico, como el LBA, ya que *P. jirovecii* sigue siendo detectable en secreciones bronquial durante muchos días después del inicio del tratamiento sistémico.[39]

El principal fármaco en el tratamiento de la neumocistosis es el TMP/SMX, con respecto a la duración del tratamiento es de 21 días, debiendo de ser mínimo 2 semanas en formas leves de neumocistosis. (Revisar Tabla N° 11). El uso concomitante de corticoides en el manejo de los pacientes con neumocistosis no – VIH no presenta evidencia concluyente como en el caso de los pacientes con VIH, por lo que no se recomienda el uso rutinario de corticoides en pacientes con neumocistosis y falla respiratoria.[39]

El uso de profilaxis para neumocistosis se recomienda en pacientes con Leucemia Linfoblástica Aguda, post TPH alogénico, pacientes en tratamiento con alentuzumab, combinación de fludarabina/ciclofosfamida/rituximab y pacientes con corticoterapia prolongada (≥ 20 mg/día > 1 mes).[40]

Tabla N° 10. Grados de severidad de la neumocistosis[39]

Variables	Leve	Moderado	Severo
Síntomas y signos	Incremento de disnea al esfuerzo con o sin tos y sudoración.	Disnea con esfuerzo mínimo, ocasional disnea al reposo, fiebre con o sin sudoración.	Disnea al reposo, taquipnea al reposo, fiebre persistente, tos.
Presión arterial de oxigeno (PaO_2)	> 82.5 mmHg	60.75 – 82.5 mmHg	< 60 mmHg
Saturación arterial de oxígeno (SO_2) en reposo, aire ambiental.	> 96%	91 – 96 %	< 91%
Rayos x tórax	Normal o infiltrado perihiliar leve.	Infiltrado intersticial difuso	Infiltrado intersticial difuso con o sin infiltrado alveolar difuso comprometiendo ángulos costofrénicos o ápices.

Tabla N° 11. Tratamiento Neumocistosis en pacientes oncológicos [39]	
Enfermedad de fondo	**Tratamiento**
Neoplasia hematológica, TOS, cáncer, enfermedad autoinmune	TMP/SMX 15-20 mg/kg (TMP) 75-100 mg/kg (SMX) por día ≥ 14 días
	Alergia a las sulfas Primaquina 30 mg/día + Clindamicina 600 mg c/8 h

6.6.6 OTRAS IFI

La presencia de Infecciones fúngicas Invasivas (IFI) por hongos poco frecuentes, distintos a Candida o Aspergillus, se han visto incrementadas debido al uso de profilaxis antifúngica y representan un motivo de preocupación debido a sus muchas veces limitadas opciones terapéuticas. Entre estos hongos podemos encontrar levaduras como *Trichosporon spp*, *Rhodotorula spp* o *Geotrichum capitatum* y también tenemos hongos filamentosos como *Fusarium spp., Sedosporium spp. y L. prolificans.*

Las infecciones de escape han surgido en pacientes en tratamiento con antifúngicos, en terapia dirigida como con profilaxis. En pacientes con profilaxis con azoles se ha visto el incremento de IFI por Zigomicetos, *Fusarium spp., Penicillium spp.* Mientras que con profilaxis o tratamiento con equinocandinas se puede presentar emergencia principalmente de *Trichosporon spp.* como se presenta en la serie de 68 casos presentada por Ramirez y Moncada, donde el 61.8% de pacientes estuvo expuesto a equinocandinas.[41] Fusarium en Brasil constituye la segunda causa de IFI por hongos filamentosos.[42]

La mortalidad en la trichosporonosis invasiva puede oscilar entre 30-90 %, siendo las principales especies encontradas en fungemias *T. asahii* (75%), *T. mucoides* (7%), *T. inkin* (5%) y *T. asteroides* (5%). Se ha descrito en pacientes con leucemia, quemaduras, infección por VIH y corticoterapia crónica. En el paciente neutropénico está asociada típicamente a la presencia de fiebre persistente y puede tener una presentación clínica extensa con fungemia, endocarditis, peritonitis, endoftalmitis o meningitis.

Dentro de las hialohifomicosis excluyendo a *Aspergillus spp.* las más importantes son las causadas por *Fusarium spp* y *Scedosporium spp.* Las especies de Fusarium más frecuentemente asociadas a infecciones en humanos son: *Fusarium solani, F.oxysporum* y *F. fujikuroi.* En el paciente inmunosuprimido se ve con mayor frecuencia en aquellos con LMA y LLA siendo los factores de riesgo más frecuentes neutropenia, TOS, TPH, EICH y uso corticoide. Llegando la mortalidad en Fusariosis diseminada hasta el 70%.[43]

Fusarium puede aislarse en los hemocultivos, presentándose en la Fusariosis diseminada frecuentemente compromiso dérmico como lesiones eritematosas papulares o lesiones nodulares dolorosas que pueden presentar un centro necrótico, también pudiéndose verse comprometidos los pulmones y senos paranasales.

Los pacientes con TOS y TPH son los que se encuentran en mayor riesgo de presentar IFI por *Scedosporium/ Lomentospora.*

Las características clínicas incluyen fiebre, disnea, infiltrados pulmonares, signos y síntomas de meningoencefalitis y lesiones cutáneas como principales

manifestaciones. [44] Siendo más frecuente el compromiso del SNC en las infecciones por *Scedosporium spp*, mientras que *L. prolificans* presenta frecuentemente fungemias.[45]

Lomentospora prolificans es un hongo multirresistente a los antifúngicos habituales y para su tratamiento muchas veces se ha optado por utilizar voriconazol con otros fármacos antifúngicos, principalmente terbinafina,[46] como se pudo observar en la revisión realizada por Seidel et al, de 264 pacientes adultos con *Scedosporium spp. y Lomentospora prolificans* invasiva diagnosticados entre el 2000 – 2017. De los cuales en 208 pacientes se identificó *Scedosporium spp.* y en 56 *L. prolificans* y se utilizó voriconazol principalmente, en el 65.9% y 67.9% de casos respectivamente y se empleó terapia combinada en el 23.6% casos de *Scedosporium spp.* y en la mitad de los casos de *L. prolificans.* En el análisis bivariado se encontró que tener TOS, compromiso SNC e infección diseminada se asoció con mayor mortalidad. La mortalidad fue similar en pacientes tratados con voriconazol y pacientes tratados con voriconazol y terbinafina (50% y 55.3%, Chi^2 p = 0.757).[43] Debido al difícil manejo y elevada mortalidad que puede llegar >90% en las infecciones por *L. prolificans* en infecciones severas se recomienda el uso combinado de voriconazol con terbinafina con bajo nivel de evidencia.[46,48]

La clave para el diagnóstico serán los cultivos y la histopatología. Se debe tener en cuenta que el galactomanano puede ser positivo en los casos de fusariosis y que se ha incrementado el uso de MALDI-TOF lo cual es altamente recomendado.

En el tratamiento de Fusarium se recomienda el manejo con voriconazol E.V o amfotericina B liposomal E.V utilizándose en algunos reportes terapia combinada.[43]

A la vez la reducción de la inmunosupresión y el desbridamiento quirúrgico siguen siendo componentes importantes de la infección.

Tabla N° 12. Tratamiento Trichosporon, Scedosporium y Fusarium[43,46,48]

HONGO	Tratamiento	Comentario
Trichosporon spp.	Voriconazol E.V 6 mg/kg c/12 h x 2 dosis y luego 4 mg/kg c/12 h.	Resistencia in vitro amfotericina B y equinocandinas.
Scedosporium spp.	Voriconazol E.V 6 mg/kg c/12 h x 2 dosis y luego 4 mg/kg c/12 h.	
Lomentaspora prolificans	Voriconazol E.V 6 mg/kg c/12 h x 2 dosis y luego 4 mg/kg c/12 h + Terbinafina 500 mg VO c/24h	Resistencia in vitro a amfotericina B y flucitosina.
Fusarium spp.	Voriconazol E.V 6 mg/kg c/12 h x 2 dosis y luego 4 mg/kg c/12 h + Amfotericina B liposomal (3-5 mg/kg/día) E.V	Hasta identificación de la especie con lo que se individualizara tratamiento (complejo *F. solani* por lo general es resistente a los azoles). Resistencia in vitro a equinocandinas.

6.6.7 PROFILAXIS ANTIFÚNGICA

Se presenta una elevada morbilidad y mortalidad en pacientes oncohematológicos sobre todo en aquellos con diagnósticos de LMA, síndrome mielodisplásico y post TPH. Dentro de este grupo de pacientes el riesgo se incrementa con la severidad y mayor tiempo de duración de la neutropenia.
Se debe tener en cuenta que el uso de profilaxis antifúngica producirá cambios en la epidemiologia local como es el predomino de Candida no albicans, hecho que ya se viene presentando en el INEN como se detalló previamente con la alta prevalencia de *Candida tropicalis* en las fungemias reportadas.[49,50]
La profilaxis con antifúngicos triazoles (Ver descripción de antifúngicos en Anexo N°06) se recomienda cuando el riesgo de API > 6% en pacientes con LMA y SMD. También se recomienda en pacientes post TPH por el riesgo de infección por hongos filamentosos en la Fase Tardía pos injerto y en pacientes con EICH sobre todo moderado a severo. Posaconazol ha demostrado ser superior al fluconazol como profilaxis antifúngica para prevenir Aspergilosis Pulmonar Invasiva (API) y también se ha demostrado su costo efectividad en estudios cuando se compara el uso de posaconazol vs fluconazol.[51]
El uso de profilaxis con equinocandinas (anidulafungina) estaría recomendado en aquellos pacientes que presenten colonización por especies de Candida resistente a los azoles, para evitar las interacciones medicamentosas entre azoles y quimioterapia, en los pacientes con función hepática y/o renal alterada y en los que tengan riesgo de prolongación del QTc.

Posaconazol está avalado por asociaciones internacionales como la "Infection Disease Society of America (Practice Guidelines 2016)" para prevenir la Aspergilosis invasiva en pacientes con alto riesgo de infección como un agente de primera línea en profilaxis. Se recomienda para profilaxis de primera línea en pacientes adultos y pediátricos mayores de 13 años con leucemia mieloide aguda o Síndrome Mielodisplásico con neutropenia y pacientes con trasplante de células madre hematopoyéticas con enfermedad injerto contra huésped, recomendándose TDM.[51,52] La presentación de posaconazol en tabletas ofrece varias ventajas con respecto a posaconazol en suspensión como el tener menos tomas diarias y sobre todo por su mejor perfil PK/PD dentro de lo cual se encuentra biodisponibilidad y menor alteración de la absorción por cambios en el PH gástrico a diferencia del posaconazol en suspensión donde es mayor la recomendación de TDM.[53,54] También hay estudios como el realizado por Phillips et al donde se demuestra la no inferioridad del posaconazol al compararse con voriconazol para profilaxis de IFI y además se encuentra mejor tolerabilidad.[55]

Además, se debe tener en cuenta que a pesar de que existe una clara recomendación del uso de voriconazol como profilaxis en pacientes mayores de 2 años es altamente recomendado la medición del TDM que debe mantener concentraciones en plasma de 1 – 5 mg/L.[53]
En la publicación de Calhoun et al., un estudio retrospectivo sobre datos de prescripción de posaconazol en 49 Hospitales Pediátricos de Estados Unidos entre octubre del 2006 y setiembre 2015 se encuentra que a pesar de la aprobación para el uso de posaconazol solo en pacientes ≥13 años de edad, la mayoría de pacientes con posaconazol (54%) fueron < 13 años. Siendo prescrito

en 42 hospitales de los 49 pertenecientes al Pediatric Health Information System (PHIS), encontrándose a la vez un incremento en la prescripción de posaconazol en la población pediátrica de un 22% anual. El creciente uso off-label de posaconazol en pacientes < 13 años pueden explicarse por la falta de otro antifúngico igual de seguro y efectivo en esta población.[56]

Sin embargo, se debe resaltar que tanto para el uso de voriconazol como el de posaconazol en la población pediátrica menor de 13 años, es necesario realizar TDM para asegurar los niveles séricos adecuados.

Tabla N° 13. Profilaxis antifúngica en adultos y niños[52,56,57, 58,59]

PROFILAXIS ANTIFÚNGICA EN ADULTOS Y NIÑOS ≥13 AÑOS			
ENFERMEDAD DE FONDO	**ANTIFÚNGICO**		
LMA/SMD en QT de inducción o reinducción	Posaconazol (tableta): 300 mg V.O c/ 12 h el 1° día y luego 300 mg V.O c/ 24 h.		
Post TPH Alogénico hasta recuperación neutrófilos	Amfotericina B liposomal 50 mg E.V c/48h o 5mg/Kg 2 veces por semana.		
EICH moderado – severo	Posaconazol (tableta): 300 mg V.O c/ 12 h el 1° día y luego 300 mg V.O c/ 24 h.		
PROFILAXIS ANTIFÚNGICA EN NIÑOS <13 AÑOS			
LMA/SMD en QT de inducción o reinducción	Voriconazol ** (suspensión):	2 a 11 años:	9mg/kg VO cada 12h
		12 a 13 años:	Peso <50kg: 9mg/kg VO c/ 12h
	Voriconazol ** (Tabletas)	12 a 13 años:	Peso ≥50kg: 200mg VO c/12h
	Alternativa: Posaconazol (suspensión): 6 mg/kg V.O c/ 8h con alimentos grasos.		
Post TPH Alogénico hasta recuperación neutrófilos	Amfotericina B liposomal 1mg/kg E.V c/48h o 2.5mg/Kg 2 veces por semana.		
EICH moderado - severo	Voriconazol ** (suspensión):	2 a 11 años:	9mg/kg VO cada 12h
		12 a 13 años:	Peso <50kg: 9mg/kg VO c/ 12h
	Voriconazol ** (Tabletas)	12 a 13 años:	Peso ≥50kg: 200mg VO c/12h
	Alternativa: Posaconazol (suspensión): 6 mg/kg V.O c/ 8h con alimentos grasos.		
* LMA, LMA recurrente, LLA dependiendo del protocolo de tratamiento y riesgos adicionales como neutropenia profunda y prolongada, así como el uso de corticoides. ** De presentar interacciones o intolerancia al uso de voriconazol, se considerara el uso de la alternativa, posaconazol.			

VII RESPONSABILIDADES

7.1 El Departamento de Normatividad, Calidad y Control Nacional de Servicios Oncológicos será el encargado de realizar el seguimiento de la vigencia del Documento Técnico y solicitará, a quien corresponda, su actualización.

7.2 El Comité Farmacoterapéutico, deberá monitorizar y supervisar el cumplimiento del presente Documento Técnico en todas las unidades orgánicas asistenciales correspondientes.

7.3 El Equipo funcional de Infectología, será el responsable de realizar la actualización del presente Documento Técnico con una frecuencia de cada tres años a partir de la fecha de publicación y en un periodo menor según consideraciones especiales, así mismo, realizará la evaluación y el seguimiento de la implementación del documento técnico a través de indicadores con una frecuencia semestral.

VIII. ANEXOS

ANEXO N° 01: Indicadores para evaluar la implementación del documento técnico.
ANEXO N° 02: Definiciones de IFI según (EORTC/MSGERC) actualización 2019.
ANEXO N° 03: Algoritmo para el manejo de candidiasis invasora en pacientes oncohematológicos y TPH.
ANEXO N° 04: Algoritmo para el manejo de aspergilosis pulmonar invasiva.
ANEXO N° 05: Tratamiento de la mucormicosis.
ANEXO N° 06: Características principales de los principales antifúngicos.

ANEXO N° 01: Indicadores para evaluar la implementación del documento técnico

INDICADOR

Nombre del indicador	Aplicación del Documento Técnico (DT): Tratamiento antifúngico como sustento para solicitar la utilización de medicamentos no considerados en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME).
Cálculo	Número de solicitudes realizadas para la utilización de medicamentos no considerados en el PNUME, según los lineamientos descritos en el DT.
Fuentes de datos	- Historia clínica (HC) - Solicitud de autorización para la utilización de medicamentos no considerados en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME).
Criterios de implementación	- Consignar en la HC el tratamiento indicado según el DT. - Realizar los anexos N° 1 y 2 de la RM N° 721-2016/MINSA.
Estándar	- 95% de solicitudes realizados para la utilización de medicamentos no considerados en el PNUME se realizan según los lineamientos descritos en el DT.
Ejemplo	Se deberá consignar en la HC, de la siguiente manera: Paciente con diagnóstico de IFI o candidato a profilaxis antifúngica. Se realiza la solicitud para la utilización de medicamentos no considerados en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME).

ANEXO N° 02: Definiciones de IFI según (EORTC/MSGERC) actualización 2019

Tabla N° 14. Criterios para Enfermedad Fúngica Invasiva Probada[9]

Hongo	Análisis microscópico: Material estéril	Cultivo: Material Estéril	Sangre	Serología	Diagnóstico de Ácido Nucleico Tisular
Filamentoso	Examen histopatológico, citopatológico o microscópico directo de una muestra obtenida por aspiración con aguja o biopsia en la que se observan hipas o formas similares a levaduras melanizadas acompañadas de evidencia de daño tisular asociado	Recuperación de un hongo filamentoso hialino o pigmentado mediante cultivo de una muestra obtenida mediante un procedimiento estéril a partir de un sitio normalmente estéril y clínicamente o radiológicamente anormal, consistente con un proceso de enfermedad infecciosa, excepto líquido LBA, senos paranasales y orina.	Hemocultivo positivo para un hongo filamentoso (por ejemplo, especies de Fusarium) en el contexto de un proceso de enfermedad infecciosa compatible.	No aplicable	Amplificación del ADN fúngico por PCR combinado con secuenciación de ADN cuando se observan hongos en el tejido embebido de parafina fijada con formalina
Levadura	Histopatológico, citopatológico o examen microscópico directo de una muestra obtenida por aspiración con aguja o biopsia de un lugar normalmente estéril (distinto de membranas mucosas) mostrando levaduras, por ejemplo, especies de Criptococo indicando levaduras encapsuladas o especies de Candida que muestran pseudohifas o verdadera hifas.	Recuperación de una levadura mediante cultivo de una muestra obtenida mediante un procedimiento estéril (incluido un drenaje recién colocado <24 horas) de un sitio normalmente estéril que muestre una anomalía clínica o radiológica consistente con un proceso de enfermedad infecciosa	Hemocultivo que produce levaduras (por ejemplo, especies de Criptococo o Candida) o hongos similares a la levadura (por ejemplo, especies de Trichosporon)	Antígeno para criptococo en líquido cefalorraquídeo en sangre confirma criptococosis	Amplificación del ADN fúngico por PCR combinado con secuenciación de ADN cuando se observan levaduras en el tejido embebido de parafina fijada con formalina

Hongo	Análisis microscópico: Material estéril	Cultivo: Material Estéril	Sangre	Serología	Diagnóstico de Ácido Nucleico Tisular
Neumocistosis	Detección microscópica del organismo en tejido, LBA, esputo expectorado, mediante tinción convencional o inmunofluorescente.	No aplicable	No aplicable	No aplicable	No aplicable
Micosis endémica	Histopatología o microscopia directa de muestras obtenidas de un sitio afectado que muestren la forma distintiva del hongo	Recuperación por cultivo del hongo de especímenes de un sitio afectado.	Hemocultivo positivo para el hongo.	No aplicable	No aplicable

Tabla N° 15. IFI con compromiso pulmonar Probable
Factores relacionados con el huésped
Historia reciente de neutropenia (<500 neutrófilos/ mm^3 durante >10 días) temporalmente relacionada con el inicio de la enfermedad fúngica invasiva.
Neoplasia hematológica
Recepción de un trasplante alogénico de células madre.
Recepción de un trasplante de órgano sólido.
Uso prolongado de corticoides (excepto en pacientes con aspergilosis broncopulmonar alérgica) a una dosis terapéutica ≥ 0,3 mg/kg de corticoides durante ≥ 3 semanas en los últimos 60 días.
Tratamiento con otros inmunosupresores de células T reconocidos, como inhibidores de la calcineurina, bloqueadores del factor de necrosis tumoral, anticuerpos monoclonales linfocitarios específicos, análogos nucleósidos inmunosupresores durante los últimos 90 días.
Tratamiento con inmunosupresores de células B reconocidos, como los inhibidores de la tirosina cinasa de Bruton, por ejemplo, Ibrutinib.
Inmunodeficiencia hereditaria grave (como enfermedad granulomatosa crónica, deficiencia de STAT 3 o inmunodeficiencia combinada grave)
Enfermedad aguda de injerto contra huésped grado III o IV que afecta el intestino, los pulmones o el hígado que es resistente al tratamiento de primera línea con esteroides
Manifestaciones clínicas
Aspergilosis pulmonar
La presencia de 1 de los 4 patrones siguientes en la TC: • Lesiones densas y bien circunscritas con o sin signo de halo • Signo de aire creciente • Cavidad • Consolidación en forma de cuña y segmentaria o lobar
Otras enfermedades fúngicas filamentosas pulmonares
Como en la aspergilosis pulmonar, pero también incluye un signo de halo invertido
Traqueobronquitis
Ulceración traqueo bronquial, nódulo, pseudomembrana, placa, o escara visto en el análisis broncoscopio
Enfermedades sino-nasales
• Dolor localizado agudo (incluyendo dolor que irradia al ojo) • Úlcera nasal con placa negra • Extensión desde el seno paranasal a través de barreras óseas, incluso en la órbita
Infección del sistema nervioso central
1 de los 2 signos siguientes: • Lesiones focales en imágenes • Mejora meníngea en imágenes de resonancia magnética o TEM
Evidencia micológica
Cualquier hongo filamentoso, por ejemplo, Aspergillus, Fusarium, Scedosporium o Mucorales recuperado por cultivo de esputo, LBA, cepillo bronquial, o aspirado
Detección microscópica de elementos fúngicos en esputo, BAL, cepillo bronquial o aspirado que indica un molde
Traqueobronquitis
Aspergillus recuperado por cultivo de LAB o cepillo bronquial
Detección microscópica de elementos fúngicos en LAB o cepillo bronquial que indica un molde
Enfermedades sino-nasales
Moho recuperado por cultivo de muestras de aspiración de seno
Detección microscópica de elementos fúngicos en muestras de aspiración sinusal indicando un hongo filamentoso
Antígeno de galactomanano
Antígeno detectado en plasma, suero, LBA o LCR
Uno de los siguientes: • Suero o plasma único: 1,0 • Fluido LBA: 1.0 • Suero o plasma único: 0,7 y líquido LBA 0,8 • LCR: 1.0
PCR Aspergillus

• Plasma, suero o sangre entera 2 o más pruebas de PCR consecutivas positivas • BAL fluido 2 o más duplicado PCR pruebas positivas. • Al menos 1 PCR positivo en plasma, suero o sangre entera y 1 PCR positivo en LBA
Especies de Aspergillus recuperadas por cultivo de esputo, LBA, cepillo bronquial o aspirado

Tabla N° 16. Otras enfermedades Fúngicas Invasivas Probables
Candidiasis
Factores relacionados con el huésped
Historia reciente de neutropenia (<500 neutrófilos/ mm^3 durante >10 días) temporalmente relacionada con el inicio de la enfermedad fúngica invasiva
Neoplasia hematológica
Recepción de un trasplante alogénico de células madre
Receptor de trasplante de órganos sólidos
Uso prolongado de corticoides (excepto en pacientes con aspergilosis broncopulmonar alérgica) a una dosis terapéutica de 0,3 mg/kg de corticoides durante 3 semanas en los últimos 60 días.
Tratamiento con otros inmunosupresores de células T reconocidos, como inhibidores de la calcineurina, bloqueadores del factor de necrosis tumoral, anticuerpos monoclonales linfocitarios específicos, análogos nucleósidos inmunosupresores durante los últimos 90 días.
Inmunodeficiencia grave hereditaria (como enfermedad granulomatosa crónica, deficiencia de STAT 3, deficiencia de CARD9, ganancia de función de STAT-1, o inmunodeficiencia combinada grave)
Enfermedad aguda de injerto contra huésped grado III o IV que afecta el intestino, los pulmones o el hígado que es resistente al tratamiento de primera línea con esteroides
Manifestaciones clínicas
Al menos 1 de las 2 entidades siguientes después de un episodio de candidemia en las 2 semanas anteriores:
Abscesos pequeños en el hígado o el bazo (lesiones de ojo de buey) o en el cerebro, o, mejora meníngea
Exudados retínales progresivos u opacidades vítreas en el examen oftalmológico
Evidencia micológica
ß-D-glucano (Fungitell) 80 ng/L (pg/mL) detectados en al menos 2 muestras séricas consecutivas siempre que se hayan excluido otras etiologías
T2 candida positiva
Criptococosis
Factores relacionados con el huésped
Infección por el virus de inmunodeficiencia humana
Receptor de trasplante de células madre o de órgano sólido
Neoplasia hematológica
Deficiencia de anticuerpos (por ejemplo, deficiencia de inmunoglobulina variable común)
Terapia inmunosupresora (incluyendo anticuerpos monoclonales)
Enfermedad hepática o renal terminal
Linfopenia idiopática CD4
Manifestaciones clínicas
Inflamación meníngea
Lesión radiológica consistente con enfermedad criptocócica
Evidencia micológica
Recuperación de Cryptococcus de una muestra obtenida de cualquier sitio no estéril

Neumocistosis
Factores relacionados con el huésped
Recuentos bajos de linfocitos CD4 <200 células/mm3 (200 106 células/L) por cualquier razón
Exposición a medicamentos (tratamiento antineoplásico, antiinflamatorio o inmunosupresor) asociados con disfunción de células T
Uso de dosis terapéuticas de 0,3 mg/kg de equivalente de prednisona durante 2 semanas en los últimos 60 días
Trasplante de órgano solido
Manifestaciones clínicas
Cualquier característica radiográfica consistente particularmente opacidades de vidrio molido bilaterales, consolidaciones, pequeños nódulos o infiltrados unilaterales infiltrado lobar, infiltrado nodular con o sin cavitación, infiltrados multifocales, patrón miliar
Síntomas respiratorios con tos, disnea e hipoxemia que acompañan anormalidades radiográficas incluyendo consolidaciones, pequeños nódulos, infiltrados unilaterales, efusiones pleurales o lesiones quísticas en radiografía de tórax o tomografía computarizada
Evidencia micológica
Detección de ß-D-glucano (Fungitell) 80 ng/L (pg/mL) en 2 muestras séricas consecutivas, siempre que se hayan excluido otras etiologías
Detección de ADN de *Pneumocystis jirovecii* por PCR en una muestra de tracto respiratorio

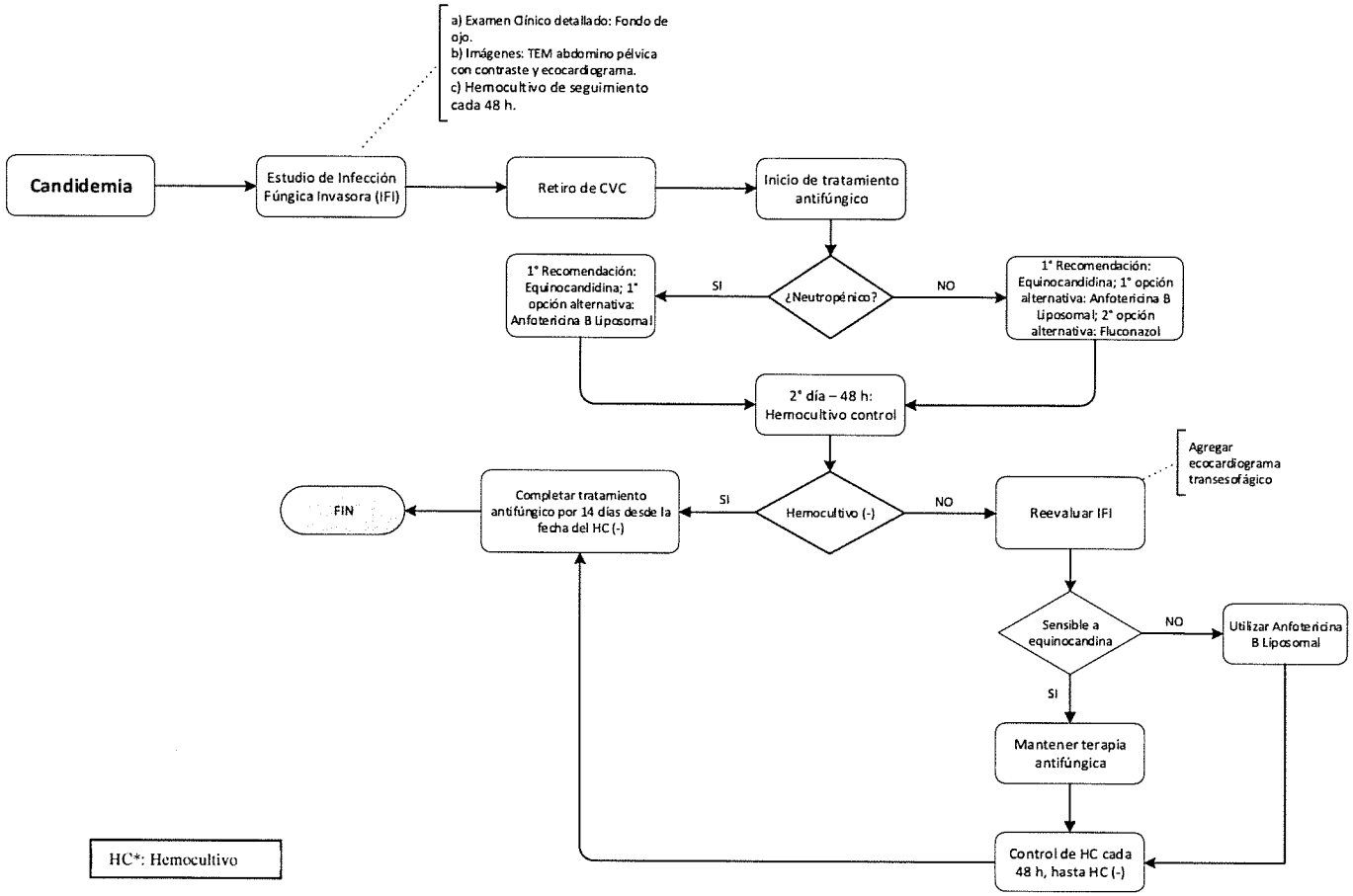
INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS – DIRECCIÓN DE MEDICINA – OPE

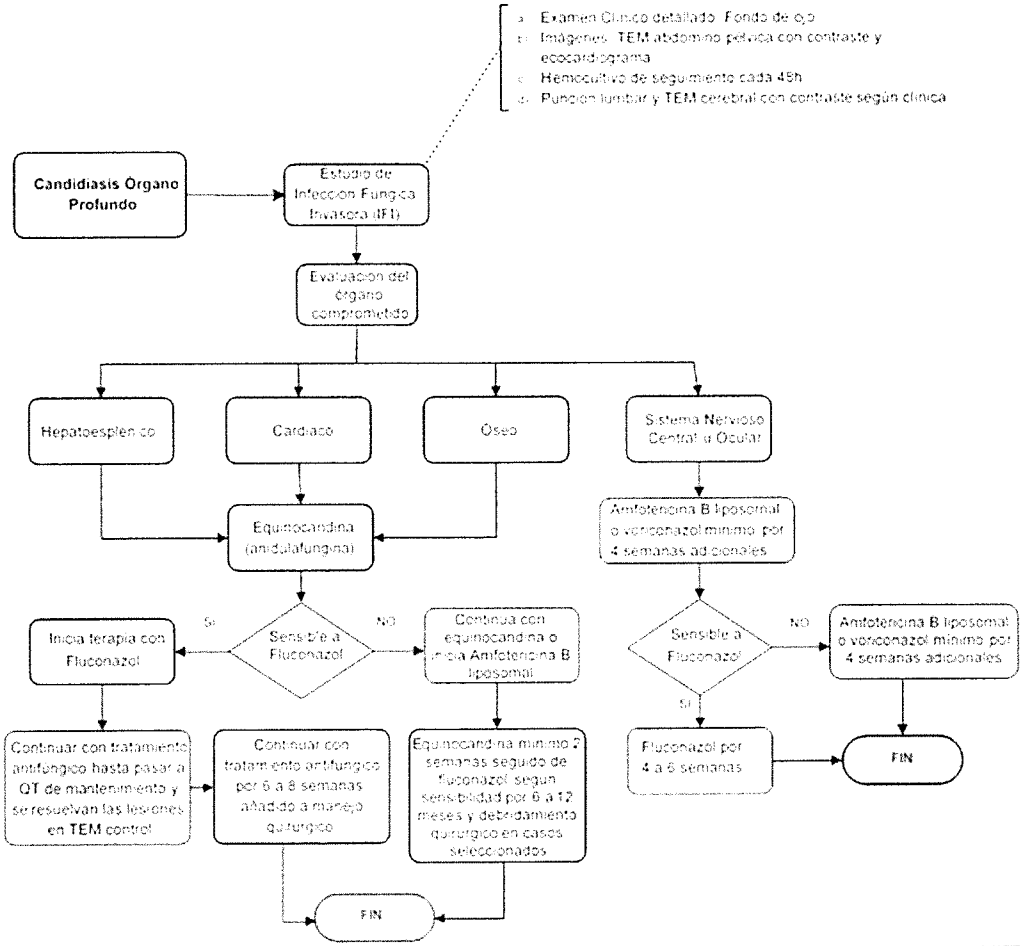
Órgano de Normatividad, Calidad y Control Nacional de Servicios Oncológicos – V°B° – INEN

OFICINA DE ORGANIZACIÓN – V°B° – OPE-INEN

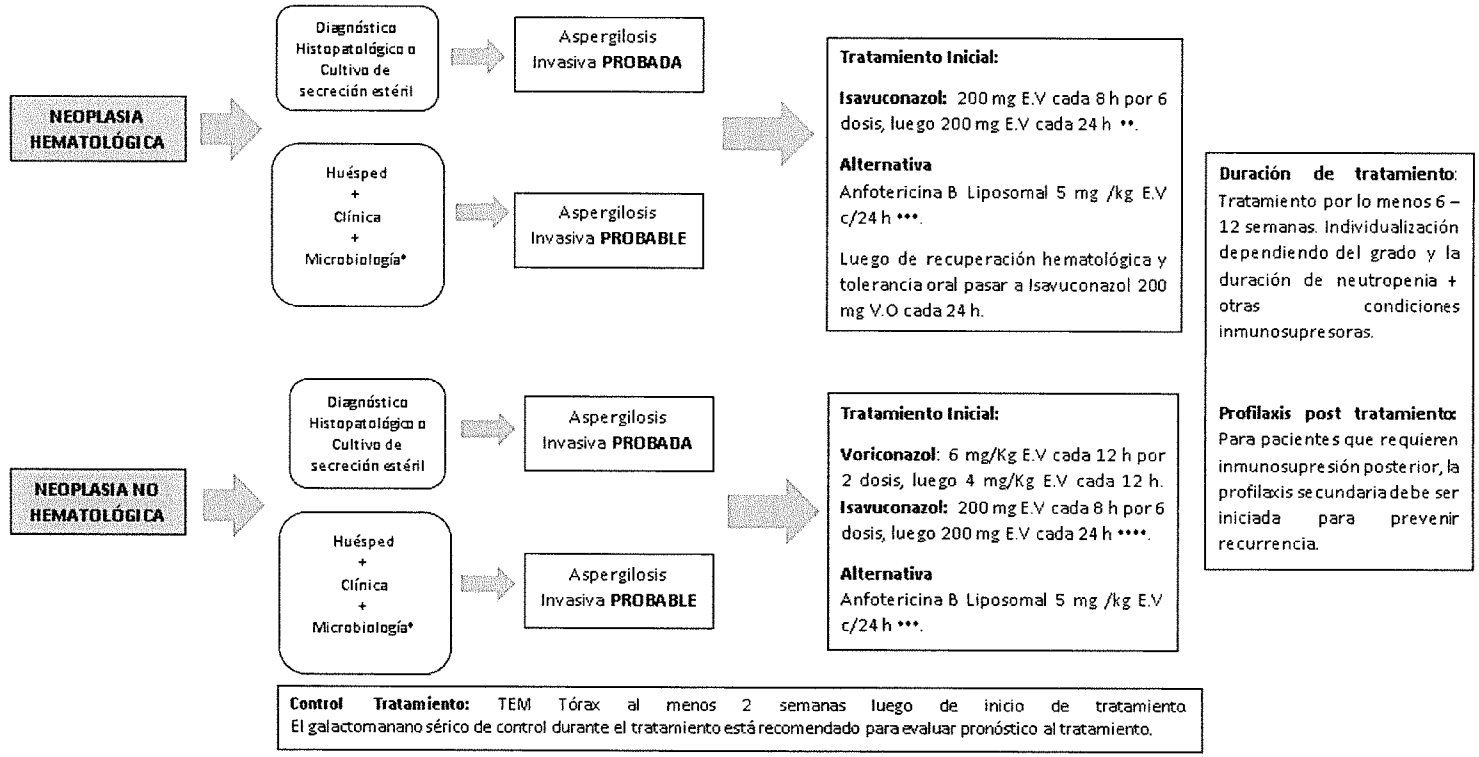
SECRETARIO – INFECTOLOGIA

ANEXO N° 03: Algoritmo para el manejo de candidiasis invasora en pacientes oncohematológicos y TPH

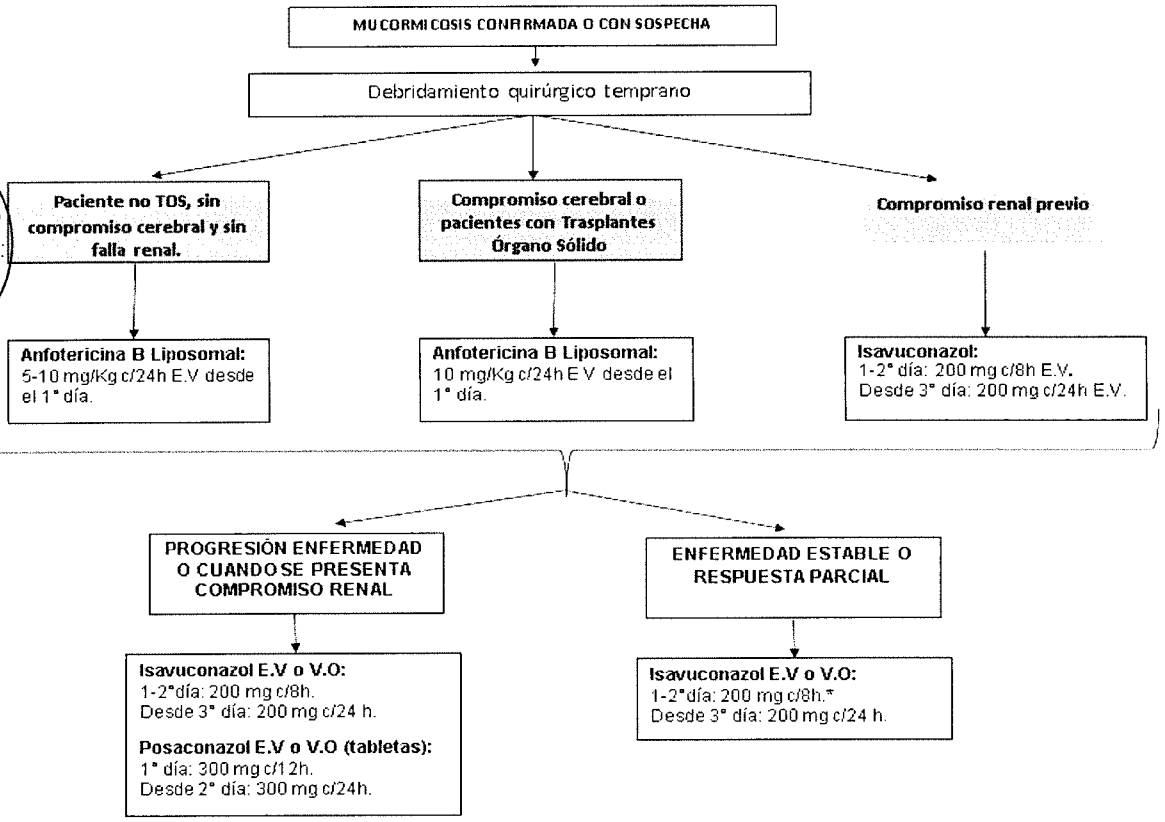



a. Examen Clinico detallado. Fondo de ojo
b. Imágenes: TEM abdomino pelvica con contraste y ecocardiograma
c. Hemocultivo de seguimiento cada 48h
d. Puncion lumbar y TEM cerebral con contraste según clinica
Candidiasis Órgano Profundo
Estudio de Infeccion Fungica Invasora (IFI)
Evaluacion del órgano comprometido
Hepatoesplenico
Cardiaco
Oseo
Sistema Nervioso Central o Ocular
Equinocandina (anidulafungina)
Anfotericina B liposomal o voriconazol minimo por 4 semanas adicionales
Inicia terapia con Fluconazol
Si
Sensible a Fluconazol
No
Continua con equinocandina o inicia Anfotericina B liposomal
Sensible a Fluconazol
NO
Anfotericina B liposomal o voriconazol minimo por 4 semanas adicionales
SI
Continuar con tratamiento antifungico hasta pasar a OT de mantenimiento y se resuelvan las lesiones en TEM control
Continuar con tratamiento antifungico por 6 a 8 semanas añadido a manejo quirurgico
Equinocandina minimo 2 semanas seguido de fluconazol segun sensibilidad por 6 a 12 meses y debridamiento quirurgico en casos seleccionados
Fluconazol por 4 a 5 semanas
FIN
FIN

ANEXO N° 04: Algoritmo para el manejo de aspergilosis pulmonar invasiva



ANEXO N° 05: Tratamiento de la mucormicosis



* Si recibió previamente amfotericina B liposomal.

Global guideline for the diagnosis and management of mucormycosis: an initiative of the European Confederation of Medical Mycology in cooperation with the Mycoses Study Group Education and Research Consortium. Lancet Infect Dis. 2019 Dec;19(12):e405-e421.

ANEXO N° 06: Características de los principales antifúngicos

NOMBRE ANTIFÚNGICO	FAMILIA ANTIFÚNGICO	MECANISMO ACCIÓN	PRINCIPALES EFECTOS ADVERSOS	CORRECCIÓN RENAL
FLUCONAZOL 150 mg TABLETA	Azoles	Fungistático. Inhibe la formación de la enzima 14 alfa desmetilasa fundamental en la formación del ergosterol.	Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia (> 1/10) son dolor de cabeza, dolor abdominal, diarrea, náuseas, vómitos, aumento de alanina aminotransferasa, aumento de aspartato aminotransferasa, aumento de fosfatasa alcalina y erupción cutánea.	En insuficiencia renal severa TFG <20 ml/min la vida media se incrementa de 30 a 98 horas. Por lo que se necesita la reducción de la dosis.
ANIDULAFUNGINA 100 mg AMPOLLA	Equinocandina	Inhibe selectivamente la enzima 1,3 β-D-glucano sintasa que inhibe la formación del 1,3 β-D-glucano componente esencial de la pared del hongo.	Las reacciones adversas notificadas como muy frecuentes (≥1/10) son hipokalemia, náuseas y diarrea. Mientras que los frecuentes (≥ 1/100 to < 1/10) son hiperglicemia, convulsión, cefalea, hipotensión, hipertensión, broncoespasmo, disnea, aumento de alanina aminotransferasa, aumento de aspartato aminotransferasa, aumento de fosfatasa alcalina, aumento bilirrubinas, colestasis, rash, prurito, incremento creatinina.	No requiere ajuste renal

NOMBRE ANTIFÚNGICO	FAMILIA ANTIFÚNGICO	MECANISMO ACCIÓN	PRINCIPALES EFECTOS ADVERSOS	CORRECCIÓN RENAL
VORICONAZOL 200mg AMPOLLA	Azoles	Inhibe la enzima lanosterol 14α-desmetilasa (CYP51), que cataliza un paso esencial en la biosíntesis de ergosterol.	Las reacciones adversas notificadas como muy frecuentes (≥1/10) son edema periférico, cefalea, alteraciones visuales. Mientras que los frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10) son agranulocitosis, pancitopenia, trombocitopenia, leucopenia, anemia, hipoglicemia, hipokalemia, hiponatremia, depresión, alucinaciones, ansiedad, insomnio, agitación, estado confusional, convulsión, síncope, tremor, hipertonía, parestesia, somnolencia, mareos, hemorragia retinal, arritmia supraventricular, taquicardia, bradicardia, hipotensión, flebitis, ictericia, dermatitis exfoliativa, alopecia, rash maculo papular, eritema, hematuria, falla renal aguda, dolor de pecho, edema facial, astenia, escalofríos, incremento creatinina sérica.	En pacientes con disfunción renal moderada a severa (niveles de creatinina sérica> 2.5 mg / dl),ocurre la acumulación del vehículo intravenoso, SBECD.

NOMBRE ANTIFÚNGICO	FAMILIA ANTIFÚNGICO	MECANISMO ACCIÓN	PRINCIPALES EFECTOS ADVERSOS	CORRECCIÓN RENAL
POSACONAZOL 100 mg TABLETA	Azoles	Inhibe la enzima lanosterol 14α-desmetilasa (CYP51), que cataliza un paso esencial en la biosíntesis de ergosterol.	La reacción adversas notificada como muy frecuente (≥1/10) es nauseas, mientras que las reacciones adversas frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10) son neutropenia, hipokalemia, hipomagnesemia, hiporexia, parestesia, mareos, somnolencia, cefalea, disgeusia, hipertensión, vómitos, dolor abdominal, diarrea, dispepsia, boca seca, flatulencia, constipación, disconfort anorectal, aumento de alanina aminotransferasa, aumento de aspartato aminotransferasa, aumento de fosfatasa alcalina, aumento bilirrubinas, aumento gamma glutamil transpeptidasa, rash, prurito, fiebre, astenia, fatiga.	Posaconazol no es significativamente eliminado por vía renal por lo que no se recomienda ajustar la dosis. Posaconazol no se elimina por hemodiálisis

NOMBRE ANTIFÚNGICO	FAMILIA ANTIFÚNGICO	MECANISMO ACCIÓN	PRINCIPALES EFECTOS ADVERSOS	CORRECCIÓN RENAL
ISAVUCONAZOL 200 mg AMPOLLA	Azoles	Demuestra un efecto fungicida al bloquear la síntesis de ergosterol, un componente clave de la membrana celular fúngica, a través de la inhibición del citocromo P-450 dependiente de la enzima lanosterol 14-alfa-desmetilasa, responsable de la conversión de lanosterol a ergosterol.	Las reacciones adversas notificadas como frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10) son hipokalemia, hiporexia, delirium, cefalea, somnolencia, tromboflebitis, disnea, falla respiratoria aguda, vómitos, diarrea, nausea, dolor abdominal, elevación de bioquímica hepática, rash y prurito.	No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal, incluidos los pacientes con enfermedad renal en etapa terminal.
AMFOTERICINA B LIPOSOMAL (AMBISOME LIPOSOMAL 50 mg) *	Polieno	La amfotericina B es fungistática o fungicida dependiendo de la concentración alcanzada en los fluidos corporales y la susceptibilidad del hongo.	Las reacción adversas notificada como muy frecuente (≥1/10) son hipokalemia, náuseas, vómitos, fiebre, rigores mientras que las reacciones adversas frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10) son hiponatremia, hipocalcemia, hipomagnesemia, hiperglicemia, hipotensión, vasodilatación, flushing, disnea, diarrea, dolor abdominal, aumento de aspartato aminotransferasa, aumento de fosfatasa alcalina, aumento bilirrubinas, dolor de pecho.	La función renal debe ser estrechamente monitorizada en estos pacientes. Debido al riesgo de hipokalemia, puede ser necesario un suplemento de potasio apropiado durante el transcurso de la administración de AmBisome. Si se produce una reducción clínicamente significativa de la función renal o empeoramiento de otros parámetros, se debe considerar la reducción de la dosis, la interrupción o la interrupción del tratamiento.

European Medicines Agency, información disponible en https://www.ema.europa.eu/. 2020
* Electronic medicines compendium (emc) disponible en https://www.medicines.org.uk/. 2020

Dpto. de Normatividad, Calidad y Control Nacional de Servicios Oncológicos - INEN - V°B°

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLASICAS - DIRECCION DE MEDICINA - OPE

OFICINA DE ORGANIZACION - V°B° - OPE-INEN

SERVICIO INFECTOLOGIA

VIII. BIBLIOGRAFÍA

1. Delaloye J, Calandra T. Invasive candidiasis as a cause of sepsis in the critically ill patient. Virulence. 2014; 5(1):161–169.
2. Sifuentes-Osornio J, Corzo-León DE, Ponce-de-León LA. Epidemiology of Invasive Fungal Infections in Latin America. Curr Fungal Infect Rep. 2012;6(1):23–34.
3. Nucci M, Queiroz-Telles F, Tobón AM, Restrepo A, Colombo AL. Epidemiology of opportunistic fungal infections in Latin America.Clin Infect Dis. 2010 Sep 1;51(5):561-70.
4. Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 2016; 62(4):e1–e50.
5. Patterson TF, Thompson GR 3rd, Denning DW, et al. Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Aspergillosis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 2016; 63(4):e1–e60.
6. García-Vidal C, Alastruey-Izquierdo A, Aguilar-Guisado M, et al. Executive summary of clinical practice guideline for the management of invasive diseases caused by Aspergillus: 2018 Update by the GEMICOMED-SEIMC/REIPI. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2019; 37(8):535–541.
7. Word Health Organization. Guidelines for the diagnosis, prevention and managment of cryptococcal disease in HIV infected adults, adolescents and children: suplement to the 2016 consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection. Geneva: World Health Organization; Mar 2018.
8. Frederic Tissot, Samir Agrawal, Livio Pagano, Georgios Petrikkos, Andreas H. Groll, Anna Skiada, Cornelia Lass-Flörl, Thierry Calandra, Claudio Viscoli, Raoul Herbrecht. 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.
9. J. Peter Donnelly. Revision and Update of the Consensus Definitions of Invasive Fungal Disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer and the Mycoses Study Group Education and Research Consortium.Clinical Infectious Diseases. 2019. Clinical Infectious Diseases, 2019 Dec 5. pii: ciz1008. Principio del formulario
10. J. Pemán, M. Salavert. Epidemiología general de la enfermedad fúngica invasora. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2012; 30(2):90–98.
11. Antinori S, Milazzo L, Sollima S, Galli M, Corbellino M. Candidemia and invasive candidiasis in adults: A narrative review. Eur J Intern Med. 2016; 34:21–28.
12. Bouza E, Almirante B, García Rodríguez J, et al. Biomarkers of fungal infection: Expert opinion on the current situation. Rev Esp Quimioter. 2020 Feb; 33(1):1-10.

13. Cervera C. Candidemia y candidiasis invasora en el adulto. Formas clínicas y tratamiento. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2012;30(8):483–491.
14. Rodriguez L, Bustamante B, Huaroto L, et al. A multi-centric Study of Candida bloodstream infection in Lima-Callao, Peru: Species distribution, antifungal resistance and clinical outcomes. PLoS One. 2017;12(4): e0175172.
15. Cuéllar L, Holguín A, Vicente W, Miranda L, Velarde J. Aspectos epidemiológicos de la candidemia en pacientes oncológicos en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas. Período 2008 – 2011. En libro de resúmenes del XI INFOCUS. 2013
16. Nur Yapar. Epidemiology and risk factors for invasive candidiasis. Therapeutics and Clinical Risk Management 2014:10 95–105.
17. Ostrosky-Zeichner L, Pappas, P. Shoham S. et al. Improvement of a clinical prediction rule for clinical trial son prophylasis for invasive candidiasis in the intensive care unit. Mycoses; 2011 (54):46-51.
18. J. Garnacho-Montero et al. Infección fúngica invasiva en los pacientes ingresados en las áreas de críticos.Enferm Infecc Microbiol Clin. 2012;30(6):338–343.
19. Nucci et al. Recomendaciones para el manejo de la candidemia en adultos en América Latina.Rev Iberoam Micol. 2013;30(3S1):179–188.
20. García Julio, Pemán Javier. Diagnóstico microbiológico de las micosis invasoras. Rev Iberoam Micol. 2018;35(4):179–185.
21. Honarvar B, Bagheri Lankarani K Biomarker-guided antifungal stewardship policies for patients with invasive candidiasis. Curr Med Mycol. 2018 Dec; 4(4):37-44.
22. Lewis RE. Overview of the changing epidemiology of candidemia. CurrMed Res Opin 2009; 25(7):1727-1762.
23. Garey KW, Rege M, Pai MP, Mingo DE, Suda KJ, Turpin RS, Bearden DT. Time to initiation of fluconazole therapy impacts mortality in patients with candidemia: a multi-institutional study. Clin Infect Dis. 2006 Jul 1; 43(1):25-31.
24. Lewis RE. Overview of the changing epidemiology of candidemia. CurrMed Res Opin 2009; 25(7):1727-1762.
25. Solano C, Vázquez L. Aspergilosis invasora en el paciente con enfermedad oncohematológica. Rev Iberoam Micol. 2018;35(4):198–205.
26. Moreno-García, E., Chumbita, M., Puerta-Alcalde, P., Cardozo, C., & García-Vidal, C. (2019). Prophylaxis of mould infections. Revista española de quimioterapia: publicación oficial de la Sociedad Española de Quimioterapia, 32 Suppl 2(Suppl 2), 59–62.
27. Maertens JA et al. Isavuconazole versus voriconazole for primary treatment of invasive mould disease caused by Aspergillus and other filamentous fungi (SECURE a phase 3, randomised-controlled, non-inferiority trial. Lancet. 2016 Feb 20; 387(10020):760-9.

28. Henao-Martínez AF, Chastain DB, Franco-Paredes C. Treatment of cryptococcosis in non HIV immunocompromised patients. Curr Opin Infect Dis. 2018 Aug; 31(4):278-285.
29. Sarah A. Schmalzle, Ulrike K. Buchwald, Bruce L. Gilliam and David J. Riedel. Cryptococcus neoformans infection in malignancy. Mycoses, 2016, 59, 542–552.
30. Elvis Temfack et al. New insights into Cryptococcus Spp. biology and Cryptococcal Meningitis. Current Neurology and Neuroscience Reports (2019) 19:81.
31. Justin Beardsley, Tania C. Sorrell and Sharon C.A. Chen. Central Nervous System Cryptococcal Infections in Non-HIV Infected Patients. J. Fungi 2019, 5, 71.
32. Shadrivova, O. V., Burygina, E. V, Klimko, N. Molecular Diagnostics of Mucormycosis in Hematological Patients: A Literature Review. Journal of Fungi, (2019) 5(4), 112.
33. Nucci M, Engelhardt M, Hamed K. Mucormycosis in South America: A review of 143 reported cases. Mycoses. 2019 Sep;62(9):730-738.
34. Alexandra Serris, François Danion, Fanny Lanternier. Disease Entities in Mucormycosis. J Fungi (Basel) 2019 Mar; 5(1): 23.
35. Chikley, A., Ben-Ami, R., & Kontoyiannis. Mucormycosis of the Central Nervous System.J. Fungi 2019, 5, 59.
36. François Danion et al. Mucormycosis: New Developments into a Persistently Devastating Infection. Semin Respir Crit Care Med 2015; 36:692–705.
37. Mucormycosis ECMM MSG Global Guideline Writing Group. Global guideline for the diagnosis and management of mucormycosis: an initiative of the European Confederation of Medical Mycology in cooperation with the Mycoses Study Group Education and Research Consortium. Lancet Infect Dis. 2019 Dec;19(12):e405-e421.
38. Cillóniz C, Dominedò C, Álvarez-Martínez MJ, Moreno A, García F, Torres A, Miro JM. Pneumocystis pneumonia in the twenty-first century: HIV-infected versus HIV-uninfected patients. Expert Rev Anti Infect Ther. 2019 Oct; 17(10):787-801.
39. Maschmeyer et al. ECIL guidelines for treatment of Pneumocystis jirovecii pneumonia in non-HIV-infected haematology patients. J Antimicrob Chemother. 2016 Sep; 71(9):2405-13.
40. White PL, Price JS, Backx M. Therapy and Management of Pneumocystis jirovecii Infection. J Fungi (Basel). 2018;4(4):127.
41. Ramirez I, Moncada D. Fatal Disseminated Infection by Trichosporon asahii Under Voriconazole Therapy in a Patient with Acute Myeloid Leukemia: A Review of Breakthrough Infections by Trichosporon spp. Mycopathologia. 2019.
42. Nucci M, Anaissie E. Fusarium infections in inmunocompromised patients. Clin Microbiol Rev. 2007; 20(4):695-704.
43. Nucci F. Fusariosis. Semin Respir Crit Care Med 2015; 36:706–714

44. Andoni Ramirez-Garci et al. Scedosporium and Lomentospora: an updated overview of underrated opportunists. Medical Mycology, 2018, 56, S102–S125.
45. Seidel D. Prognostic factors in 264 adults with invasive Scedosporium spp. and Lomentospora prolificans infection reported in the literature and FungiScope®, Critical Reviews in Microbiology, 45:1, 1-21.
46. J. Pemán, G. Quindós. Aspectos actuales de las enfermedades invasivas por hongos filamentosos / Rev Iberoam Micol. 2014; 31(4):213–218.
47. Frederic Lamoth, Dimitrios P. Kontoyiannis. Therapeutic challenges of non -Aspergillus invasive mold infections in immunosuppressed patients. Antimicrob. Agents Chemother.
48. Howden BP, Slavin MA, Schwarer AP, Mijch AM. Successful control of disseminated Scedosporium prolificans infection with a combination of voriconazole and terbinafine. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2003; 22: 111–113.
49. Enoch DA, Yang H, Aliyu SH, Micallef C. The Changing Epidemiology of Invasive Fungal Infections.Methods Mol Biol. 2017;1508:17-65.
50. Lamoth F, Chung SJ, Damonti L, Alexander BD. Changing Epidemiology of Invasive Mold Infections in Patients Receiving Azole Prophylaxis. Clin Infect Dis. 2017 Jun 1;64(11):1619-1621.
51. Taplitz RA, Kennedy EB, Bow EJ, et al. Antimicrobial Prophylaxis for Adult Patients With Cancer-Related Immunosuppression: ASCO and IDSA Clinical Practice Guideline Update. J Clin Oncol. 2018;36(30):3043–3054.
52. Iosifidis, E., Papachristou, S., & Roilides, E. (2018). Advances in the Treatment of Mycoses in Pediatric Patients. Journal of Fungi, 4(4), 115. doi:10.3390/jof4040115.
53. Papachristou S, Iosifidis E, Roilides E. Invasive Aspergillosis in Pediatric Leukemia Patients: Prevention and Treatment. J Fungi (Basel). 2019;5(1):14.
54. Camara R. Cost- Effectiveness of posaconazole tablets for invasive fungal infections prevention in acute myelogenous leukemia or myelodysplastica syndrome patients in Spain. Adv Ther(2017) 34:2104-2119.
55. Phillips K, Cirrone F, Ahuja T, Siegfried J, Papadopoulos J. Posaconazole versus voriconazole as antifungal prophylaxis during induction therapy for acute myelogenous leukemia or myelodysplastic syndrome. J Oncol Pharm Pract. 2019;25(2):398–403.
56. Lavigne S, Fisher BT, Ellis D, Zaoutis TE, Downes KJ. Posaconazole Administration in Hospitalized Children in the United States. J Pediatric Infect Dis Soc. 2019;8(5):481–484.
57. Mellinghoff SC, Panse J, Alakel N, et al. Primary prophylaxis of invasive fungal infections in patients with haematological malignancies: 2017 update of the recommendations of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society for Haematology and Medical Oncology (DGHO). Ann Hematol. 2018;97(2):197–207.

58. Warris A, Lehrnbecher T, Roilides E, Castagnola E, Brüggemann RJM, Groll AH6. ESCMID-ECMM guideline: diagnosis and management of invasive aspergillosis in neonates and children. Clin Microbiol Infect. 2019 Sep;25(9):1096-1113.
59. Ullmann AJ, et al. Diagnosis and management of Aspergillus diseases: executive summary of the 2017 ESCMIDECMM-ERS guideline, Clinical Microbiology and Infection (2018).