

EFICACIA DE LA TERAPIA ANTIFUNGICA COMBINADA: ANFOTERICINA B
MÁS FLUCONAZOL PARA EL TRATAMIENTO DE MENINGITIS POR
CRUPTOCOCO EN POBLACION ADULTA, VIH.

Revisión Narrativa con Rigor Metodológico

DIANA KARINA AGREDO



UNIVERSIDAD DEL CAUCA
POPAYÁN
2014

EFICACIA DE LA TERAPIA ANTIFUNGICA COMBINADA: ANFOTERICINA B
MÁS FLUCONAZOL PARA EL TRATAMIENTO DE MENINGITIS POR
CRUPTOCOCO EN POBLACION ADULTA, VIH.

Revisión Narrativa con Rigor Metodológico

DIANA KARINA AGREDO

Director
HERNANDO VARGAS
MSc en Epidemiología, Especialista en Medicina Interna y Endocrinología



UNIVERSIDAD DEL CAUCA
POPAYÁN
2014

TABLA DE CONTENIDO

	PAG.
EFICACIA DE LA TERAPIA ANTIFUNGICA COMBINADA: ANFOTERICINA B MÁS FLUCONAZOL EN EL TRATAMIENTO DE MENINGITIS POR CRIPTOCOCO EN POBLACION ADULTA, VIH.....	6
1. ANTECEDENTES.....	9
1.1 Descripción de la condición.....	9
1.2 Descripción de la intervención.....	14
1.3 ¿Por qué es importante hacer esta revisión narrativa?.....	16
2. OBJETIVOS.....	17
2.1. OBJETIVO GENERAL.....	17
2.2. OBJETIVOS ESPECIFICOS.....	17
3. METODOLOGIA.....	18
3.1. CRITERIOS DE SELECCIÓN DE LOS ESTUDIOS.....	18
3.1.1 Tipo de estudios.....	18
3.1.2 Tipo de participantes.....	18
3.1.3 Tipo de intervención.....	18
3.1.4 Variables.....	18
3.1.4.1 Negativización de los cultivos de LCR.....	18
3.1.4.2 Actividad Fungicida Temprana (EFA).....	18
3.1.4.3 Mortalidad y/o supervivencia.....	19
3.1.4.4 Toxicidad y/o eventos adversos.....	19
3.1.5 Tipo de medida de desenlace.....	19
3.1.6 Desenlace relevante.....	19
3.1.7 Desenlace secundario.....	19
3.1.8 Toxicidad y/o eventos adversos.....	19
3.2 METODOS DE BUSQUEDA PARA IDENTIFICAR LOS ESTUDIOS.....	19
3.2.1 TERMINOS MeSH.....	19
4. RECOLECCION Y ANALISIS DE DATOS.....	20
4.1 SELECCIÓN DE LOS ESTUDIOS.....	20
4.2 EVALUACION DE CALIDAD DE LOS ESTUDIOS.....	20
4.3 VALORACION DEL RIESGO DE SESGO.....	21
4.4 EXTRACCION Y ANALISIS DE DATOS.....	22
4.5 ANÁLISIS DE DATOS.....	22
5. RESULTADOS.....	22

5.1 Evaluación de la Actividad Fungicida Temprana (EFA) de los diferentes regímenes antifúngica evaluados.....	23
5.2 Evaluación de toxicidad y/o eventos adversos.....	23
5.3 Evaluación de mortalidad.....	24
6. DISCUSION Y CONCLUSIONES.....	25
7. BIBLIOGRAFIA.....	28

LISTAS DE ANEXOS

	PÁG.
ANEXO 1. Flujograma de búsqueda.....	34
ANEXO 2. Análisis del riesgo de sesgo en los estudios incluidos.....	35
ANEXO 3. Resumen análisis de riesgo de sesgo.....	40
ANEXO 4. Características de los estudios incluidos.....	41
ANEXO 5. Resumen de los estudios incluidos.....	50
ANEXO 6. Artículo de publicación: Terapia Antifúngica Combinada: Anfotericina B más Fluconazol en el tratamiento de Criptococosis Meníngea.....	54

EFICACIA DE LA TERAPIA ANTIFUNGICA COMBINADA: ANFOTERICINA B MÁS FLUCONAZOL EN EL TRATAMIENTO DE MENINGITIS POR CRIPTOCOCO EN POBLACION ADULTA, VIH.

Agredo Diana K, Vargas U. Hernando

Resumen

Antecedentes: la criptococosis meníngea es la infección oportunista más frecuente a nivel mundial cuya incidencia y mortalidad están relacionadas con el control del VIH y la disponibilidad de la terapia antiretroviral, con una mortalidad del 20% con terapia y cercana al 100% sin terapia específica. En países de medios y bajos recursos no hay acceso a estas terapias de primera línea. Es necesario conocer la eficacia de terapias alternas de mayor disponibilidad como lo es, la anfotericina B y el fluconazol en la terapia de inducción.

Metodología: Se realizó una búsqueda en la base de datos de PubMed, se incluyeron meta-análisis, revisiones sistemáticas y ensayos clínicos controlados, en idioma inglés, publicados entre 1980 y abril de 2014, cuyo objetivo primario fuera evaluar la eficacia de la terapia antifúngica combinada con Anfotericina B y fluconazol frente a otros esquemas disponibles en el tratamiento de inducción de meningitis por criptococo en población adulta, VIH.

Resultados: Cinco ensayos clínicos fueron incluidos, con un total de 629 pacientes. En tres estudios se comparó anfotericina B más fluconazol con anfotericina B más Flucitosina, en dos de ellos la negativización del LCR fue mejor con la combinación Anfotericina B más Flucitosina, con una $P < 0.05$. En ninguno de los estudios se encontró asociación de la segunda terapia (fluconazol, Voriconazol o Flucitosina) con toxicidad, siendo mayor el riesgo de elevación de creatinina en la primera semana (58%) con el uso de Anfotericina B. Solo un estudio encontró disminución del riesgo de muerte a 70 días con la combinación Anfotericina B más Flucitosina con una $P < 0.04$.

Conclusiones: La terapia combinada con anfotericina B más Flucitosina sigue siendo la terapia con mayor actividad fungicida temprana, con un impacto en mortalidad no completamente establecido. Las terapias alternativas como anfotericina B más fluconazol a altas dosis deberían considerarse sobre la monoterapia con anfotericina B en sitios donde la disponibilidad de Flucitosina sea limitada, dado que no incrementan la toxicidad y podrían tener un efecto benéfico adicional.

COMBINED ANTIFUNGAL THERAPY: FLUCONAZOLE AND AMPHOTERICIN B IN THE TREATMENT OF CRYPTOCOCCAL MENINGITIS

Agredo Diana Karina Vargas Hernando**

Abstract

Background: Cryptococcal meningitis is the most common worldwide opportunistic infection whose incidence and mortality are related to the control of HIV and the availability of antiretroviral therapy, with a mortality of 20% with therapy and close to 100% without specific therapy. In middle and low income no access to these first-line therapies. To know the effectiveness of alternative therapies more available as it is, amphotericin B and fluconazole in induction therapy.

Methods: A search was conducted in the PubMed database, meta-analyzes, systematic reviews and controlled clinical trials, in English, published between 1980 and April 2014 were included, whose primary objective was to evaluate the efficacy of antifungal therapy combined with amphotericin B and fluconazole against other schemes available in the induction treatment of Cryptococcal meningitis in adults, HIV.

Results: Five trials were included, a total of 629 patients. Three studies compared amphotericin B+5-Flucytosine versus amphotericin B + Fluconazole, two of them become negative CSF was greater with the combination 5-Flucytosine Amphotericin B, $P < 0.05$. Amphotericin B + Fluconazole showed CSF sterilization rate increased compared to monotherapy with amphotericin B. No studies found no association of the second therapy toxicity. One study found decreased risk of death at 70 days with the combination of amphotericin B plus 5-Flucytosine, $P < 0.04$.

Conclusions: Combination therapy with amphotericin B plus 5-Flucytosine therapy remains the earliest fungicidal activity, with an impact on mortality is not fully established. Alternative therapies as re fluconazole doses amphotericin B should be considered monotherapy amphotericin B in areas where the availability of 5-Flucytosine is limited inasmuch as they do not increase the toxicity and rate of CSF sterilization is greater than monotherapy with Amphotericin B.

1. ANTECEDENTES

1.1 Descripción de la condición:

La criptococosis cerebral es una entidad que define la condición de SIDA en un paciente infectado con el virus de inmunodeficiencia humana (VIH). La incidencia de esta neuroinfección y de otras entidades como la leucoencefalopatía multifocal progresiva, el citomegalovirus, la tuberculosis y toxoplasmosis cerebral, disminuyó después de la introducción en 1996 de la terapia antiretroviral combinada, pasando de un 13,1 por 1000 pacientes-año en 1996 al 1 por 1000 personas-año en el 2006-07, con una mortalidad elevada al igual que otras infecciones oportunistas del sistema nervioso central.¹ Anualmente existen aproximadamente 1 millón de casos de criptococosis meníngea con unos 625,000 muertes asociadas.^{2,3}

El VIH es considerado el principal factor de riesgo para adquirir esta infección, siendo responsable del 95% y del 80% de los casos en países de ingresos bajos y altos ingresos, respectivamente. Otro factor de riesgo conocido lo constituye el uso de fármacos inmunosupresores en pacientes trasplantados, sin embargo existen casos de criptococosis en pacientes inmunocompetentes.⁴

El criptococo es considerado el mayor germen oportunista a nivel mundial y su manejo depende de los recursos médicos disponibles, existiendo una incidencia y mortalidad extremadamente alta en áreas donde no hay control de la enfermedad por VIH y donde el acceso a la terapia HAART es limitada, incluso con la disponibilidad de la terapia antiretroviral la tasa de mortalidad durante los 3 primeros meses de manejo es del 20% aproximadamente, y si no se ofrece un tratamiento específico para la meningoencefalitis por criptococo la población

¹ Ik, Lin Tan; SMITH, Bryan; GELDERN, Gloria; MATEEN, Farrah; Justin C McArthur HIV-associated opportunistic infections of the CNS. *Lancet Neurol* 2012; 11: 605–17

² Day JN, Chau TT, Lalloo DG.. Combination Antifungal Therapy for Cryptococcal Meningitis *N Engl J Med* 2013;368:1291-302.

³ Derek J Sloan and Victoria Parris. Cryptococcal meningitis: epidemiology and therapeutic options. *Clinical Epidemiology* 2014;6 169–182

⁴ *Ibíd*

infectada con VIH puede alcanzar tasas de mortalidad de hasta el 100% dentro de las 2 primeras semanas.^{5,6,7,8}

La criptococosis tiene un amplio espectro de presentación clínica que va desde colonización de las vías respiratorias hasta diseminación a cualquier parte del cuerpo, *Cryptococcus neoformans* entra al cuerpo a través de los pulmones pero en poblaciones susceptibles tiene predilección por la invasión a sistema nervioso central, siendo la meningitis por criptococo la presentación clínica más frecuente con una presentación aproximada de un millón de casos y 600,000 muertes por año.^{9,10,11}

El criptococo es una levadura encapsulada, que se adquiere a través de la inhalación, siendo dos especies, los principales patógenos del hombre, *Cryptococcus neoformans* y *Cryptococcus Gattii*. *C. gattii* ha sido responsable de infecciones en humanos aparentemente inmunocompetentes en áreas de Canadá y norte de Estados Unidos. *C. neoformans* puede ser clasificado en dos subtipos, *C. neoformans* var. *grubii* (serotipo capsular D) y var. *neoformans* (serotipo capsular A), la var. *grubii* es la más frecuente y responsable del 80% de la criptococosis a nivel mundial. Var. *neoformans* es responsable hasta del 30% de meningitis por criptococo en paciente VIH en algunas regiones como el norte de Europa.¹²

⁵ John R. Perfect and cols. Clinical Practice Guidelines for the Management of Cryptococcal Disease: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America, Clinical Infectious Diseases 2010; 50:291–322

⁶ Dromer F, Mathoulin-Pelissier S, Launay O, et al. Determinants of disease presentation and outcome during cryptococcosis: the CryptoA/D study. PLoS Med 2007; 4:e21

⁷ Lortholary O, Poizat G, Zeller V, et al. Long-term outcome of AIDS associated cryptococcosis in the era of combination antiretroviral therapy. AIDS 2006; 20:2183–2191

⁸ French N, Gray K, Watera C, et al. Cryptococcal infection in a cohort of HIV-1-infected Ugandan adults. AIDS 2002; 16:1031–1038.

⁹ Derek J Sloan and Victoria Parris. Cryptococcal meningitis: epidemiology and therapeutic options. Clinical Epidemiology 2014;6 169–182

¹⁰ John R. Perfect and cols. Clinical Practice Guidelines for the Management of Cryptococcal Disease: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America, Clinical Infectious Diseases 2010; 50:291–322

¹¹ Mandell Gerald, Bennett John and Dolin Raphael. Principles and Practice Infectious Disease. Seventh Edition. 2010; Chapter 263: 3287 – 3303

¹² Ibíd

En el ciclo vital *C. neoformans* presenta dos formas, una sexual y otra asexual, su forma asexual corresponde a levaduras encapsuladas, las cuales son las principales estructuras observadas en tejidos y aisladas en los cultivos en presencia de infección. El género *Cryptococcus* tiene 19 especies, de las cuales son reconocidas como causales de infección en el ser humano la especie de *C. neoformans* y *C. gattii*, sin embargo, pueden existir eventualmente otras especies mucho menos frecuentes cuyo diagnóstico requiere estudios mucho más rigurosos para su confirmación, como es el caso por ejemplo de *C. albicus* y *C. laurentii*.^{13 14}

C. neoformans es considerado saprofito en la naturaleza, descubierto por primera vez en Sanfelice en 1894 en frutas, sin embargo se conoce en la actualidad que el hábitat o nicho ambiental presenta diferencias en la distribución geográfica según la especie y variedad. La variedad *grubii* tiene una distribución mundial y predilección por materia orgánica en descomposición y suelos contaminados con el guano de aves, especialmente de palomas (*Columba livia*).^{15,16} La variedad *gattii* se conocía limitada a ciertas áreas geográficas como son las regiones templadas, tropicales y subtropicales, sin embargo se conocen aislamientos en otras zonas como Vancouver, Canadá lo cual supone una capacidad de adaptación de esta variedad. Por otra parte el hábitat de la var. *gattii* es diferente a la var. *grubii*, encontrándose en especies de *Eucalyptus* y almendros^{17,18,19,20}.

En un estudio realizado en Cundinamarca, Colombia, sobre la distribución ambiental de *criptococo neoformans* que evaluó 765 muestras provenientes de

¹³ Mandell Gerald, Bennett John and Dolin Raphael. Principles and Practice Infectious Disease. Seventh Edition. 2010; Chapter 263: 3287 – 3303

¹⁴ Kromery V, Kunova A, Mardiak J. Nosocomial *Cryptococcus laurentii* fungemia in a bone marrow transplant patient after prophylaxis with ketoconazole successfully treated with oral fluconazole. *Infection* 1997;25:130.

¹⁵ Sanfelice F. Contributo alle morfologia e biologia dei blastomiceti che si sviluppano nei succhi di alcuni frutti [Contribution to the morphology and biology of blastomiceti developing in some fruit juices]. *Ann Isti Igiene R Univ Roma*. 1894;4:463–495. Italian

¹⁶ Tania C. Sorrell, David H. Ellis. Ecology of *Cryptococcus neoformans*. *Rev Iberoam Micol* 1997; 14: 42-43

¹⁷ Derek J Sloan and Victoria Parris. Cryptococcal meningitis: epidemiology and therapeutic options. *Clinical Epidemiology* 2014;6 169–182

¹⁸ Mandell Gerald, Bennett John and Dolin Raphael. Principles and Practice Infectious Disease. Seventh Edition. 2010; Chapter 263: 3287 – 3303

¹⁹ Emmons CW. Saprophytic sources of *Cryptococcus neoformans* associated with the pigeon (*Columba livia*). *Am J Hyg* 1955; 62: 227-232

²⁰ Ellis DH, Pfeiffer TJ. Natural habitat of *Cryptococcus neoformans* var. *gattii*. *J Clin Microbiol* 1990; 28: 1642-1644

excrementos de paloma, detritus de *Eucalyptus* y almendros, se encontró un mayor número de aislamientos en piso térmico frío, sin aislamientos en los páramos, en alturas sobre el nivel del mar entre 2000 y 3000 metros, con mayor recuperación de *Cryptococcus neoformans* en palomas (21%) y detritus de *Eucalyptus* (16%)²¹.

La presentación clínica más frecuente en infecciones por criptococo es la meningitis, siendo las presentaciones no meníngeas más frecuentes en pacientes no infectados por el VIH, por ejemplo en pacientes trasplantados la criptococosis suele ser de compromiso pulmonar con casos de diseminación o afectación meníngea en un 50 a 60%^{22,23}. La presentación clínica más frecuente de la meningitis por criptococo es la cefalea de evolución subaguda y la confusión. Las convulsiones y el compromiso de pares craneales se deben al incremento de la presión intracraneana (PIC). El meningismo o rigidez de nuca se presentan en menos del 20% de los casos, el compromiso ocular como la uveítis y el papiledema tiene una frecuencia del 40%. Los criptocomas son más frecuentes en infección por *C. gattii*^{24,25,26}.

En los pacientes VIH las presentaciones pueden variar con respecto a la población inmunocompetente, incluso algunas manifestaciones pueden llegar a ser más notables, por ejemplo, la cantidad de levaduras suele ser mayor, cursando por tanto con títulos más altos de Antígenos polisacáridos y por ende el tiempo a la negativización del LCR suele ser mayor a pesar del tratamiento. También es más frecuente documentar la presencia de este hongo en sitios extracraneales.²⁷

²¹ Elizabeth Quintero¹, Elizabeth Castañeda² y Alejandro Ruiz. Distribución ambiental de *Cryptococcus neoformans* en el departamento de Cundinamarca- Colombia Rev Iberoam Micol 2005; 22: 93-98

²² Derek J Sloan and Victoria Parris. Cryptococcal meningitis: epidemiology and therapeutic options. Clinical Epidemiology 2014;6 169–182

²³ Husain S, Wagener MM, Singh N. *Cryptococcus neoformans* infection in organ transplant recipients: variables influencing clinical characteristics and outcome. Emerg Infect Dis. 2001;7:375–381

²⁴ Mandell Gerald, Bennett John and Dolin Raphael. Principles and Practice Infectious Disease. Seventh Edition. 2010; Chapter 263: 3287 – 3303

²⁵ Tania C. Sorrell, David H. Ellis. Ecology of *Cryptococcus neoformans*. Rev Iberoam Micol 1997; 14: 42-43

²⁶ Mwaba P, Mwansa J, Chintu C, et al. Clinical presentation, natural history, and cumulative death rates of 230 adults with primary cryptococcal meningitis in Zambian AIDS patients treated under local conditions. Postgrad Med J. 2001;77:769–773

²⁷ Ibíd

El diagnóstico de Criptococosis meníngea puede realizarse a través de diferentes métodos, unos más sensibles que otros. Es esencial la realización de una punción lumbar (PL) para estudiar el líquido cefalorraquídeo (LCR), la evaluación incluye la medición de la presión de apertura (normalmente hasta 20cmH2O), el estudio citoquímico y el microbiológico. En meningitis por criptococo la característica clásica es la presencia de una presión de apertura elevada, citoquímico con pleocitosis de predominio linfocitario, proteinuria y consumo de glucosa, sin embargo los pacientes VIH pueden presentarse con un LCR normal hasta en un 10 a 17%.

Los cultivos de *C. neoformans* crecen en las primeras 48 a 72 horas de sembrados en los medios de cultivo (agar), como colonias opacas de color blanquecino o cremoso que con la incubación prolongada toma un aspecto típico mucoso, debido a la formación de la capsula de polisacáridos. Sin embargo *C. neoformans* puede producir fenotipos morfológicos cambiantes. Las cepas de *C. neoformans* y *gattii* crecen bien a temperaturas de 37°, fenotipo que finalmente constituye un mecanismo de virulencia por su posibilidad de crecer a temperaturas corporales de mamíferos, característica que no es compartida por todas las especies de criptococo. La tinta China muestra las levaduras encapsuladas, y suele verse mejor en muestras clínicas directas que en preparaciones en fresco o de cultivos, condición explicada por que la producción de la capsula depende de factores en el medio ambiente.^{28,29,30.}

Otra forma de detección de *C. neoformans* es a través de Antígeno de Criptococo por test de aglutinación en látex (Látex para criptococo) o por inmunoensayo de flujo lateral (LFA por sus siglas en ingles), el último es más económico y puede utilizarse en muestras de orina cuando no está disponible el LCR^{31, 32.}

²⁸ Derek J Sloan and Victoria Parris. Cryptococcal meningitis: epidemiology and therapeutic options. *Clinical Epidemiology* 2014;6 169–182

²⁹ Mandell Gerald, Bennett John and Dolin Raphael. *Principles and Practice Infectious Disease*. Seventh Edition. 2010; Chapter 263: 3287 – 3303

³⁰ OMS. *Rapid Advice: Diagnosis, Prevention and Management of Cryptococcal Disease in HIV - infected Adults, Adolescents and Children*. Dic. 2011

³¹ *Ibíd*

³² *Ibíd*

1.2 Descripción de la intervención

El tratamiento de la criptococosis meníngea presenta un dilema relacionado con la economía de los países, las guías actuales de criptococosis meníngea de la IDSA (2010) y OMS (2011) están basadas en los avances de las últimas décadas, con recomendaciones sustentadas en los fármacos más eficientes que muchas veces no están disponibles para países de bajos y medianos recursos, evento que supone la búsqueda de estrategias terapéuticas similares en eficacia pero con mayor posibilidad de adquisición o acceso.

El tratamiento basado en la evidencia y guías de manejo en esta neuroinfección consta de 3 fases: inducción, consolidación y mantenimiento. El objetivo en la primera fase (inducción) es el uso de fármacos fungicidas potentes que sean capaces de negativizar tempranamente el LCR, dado que la tasa de aclaramiento del LCR durante las dos primeras semanas de tratamiento, conocida como Actividad Fungicida Temprana (EFA por sus siglas en inglés) es predictor de sobrevida a 10 semanas y la esterilización del LCR a 14 días es predictor de pronóstico a largo plazo^{33, 34,35,36}.

La terapia de primera línea en inducción lo constituye la anfotericina B deoxicolato asociada a Flucitocina, tratamiento que se mantiene por mínimo 2 semanas, las presentaciones lipídicas de anfotericina B pueden utilizarse y tienen indicación en presencia de disponibilidad o falla renal (3, 4, 21). Esta combinación es la terapia ideal dado que la anfotericina B es considerada la droga con mayor EFA, sin embargo los costos que generan este fármaco limita en muchos países su utilización, principalmente en países de bajos ingresos³⁷.

³³ Derek J Sloan and Victoria Parris. Cryptococcal meningitis: epidemiology and therapeutic options. *Clinical Epidemiology* 2014;6 169–182

³⁴ Brouwer AE, Rajanuwong A, Chierakul W, et al. Combination antifungal therapies for HIV-associated cryptococcal meningitis: a randomised trial. *Lancet*. 2004;363:1764–1767

³⁵ Bicanic T, Muzoora C, Brouwer AE, et al. Independent association between rate of clearance of infection and clinical outcome of HIV-associated cryptococcal meningitis: analysis of a combined cohort of 262 patients. *Clin Infect Dis*. 2009;49:702–709

³⁶ Van der Horst CM, Saag MS, Cloud GA, et al. Treatment of cryptococcal meningitis associated with the acquired immunodeficiency syndrome. National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group and AIDS Clinical Trials Group. *N Engl J Med*. 1997;337:15–21

³⁷ *Ibid*

Flucitocina es el otro fármaco que debería incluir la terapia de inducción, algunos estudios asocian su omisión a mayores tasas de mortalidad, falla terapéutica y recaídas^{38,39,40}. Uno de los inconvenientes con este fármaco es su disponibilidad en algunos países, en algunos incluso no tiene licencia como es el caso de Asia y África, estas situaciones han dado paso a combinaciones alternativas, donde el fluconazol que es libremente comercializado en países con menores recursos parece tener un papel importante.

Uno de los inconvenientes que se plantean con el uso del fluconazol es su característica de ser fungistático más no fungicida a las dosis usuales, lo cual contrasta con la necesidad utilizar fármacos con alta capacidad fungicida en el tratamiento de inducción^{41,42}. Adicionalmente se ha planteado a lo largo del tiempo el posible antagonismo cuando se utiliza fluconazol y anfotericina B, interacción que radica en el mecanismo de acción de cada uno de ellos, la anfotericina B es un polieno que actúa a través de su unión principalmente a los esteroides principalmente el ergosterol de la pared fúngica, alterando la permeabilidad de la célula y llevándola a alteración iónicas que terminan en la muerte celular, mientras los azoles como el fluconazol actúan inhibiendo la síntesis del ergosterol por vías enzimáticas, entendiéndose porque se supone que su uso conjunto llevaría a un antagonismo de la acción de la anfotericina en presencia de fluconazol, sin embargo en los estudios in vitro no se ha logrado demostrar y se plantean posibilidades de sinergismo y antagonismo teórico^{43,44,45}.

Fluconazol un antifúngico más ampliamente disponible, asociado a menores efectos adversos y con buena penetración a sistema nervioso central se ha planteado como una opción en el manejo de Meningitis por *Criptococo* en

³⁸ Day JN, Chau TT, Lalloo DG.. Combination Antifungal Therapy for Cryptococcal Meningitis *N Engl J Med* 2013;368:1291-302

³⁹ Dromer F, Bernede-Bauduin C, Guillemot D, Lortholary O. Major role for amphotericin B-flucytosine combination in severe cryptococcosis. *PLoS One*. 2008;3:e2870

⁴⁰ *Ibíd.*

⁴¹ *Ibíd.*

⁴² Derek J Sloan and Victoria Parris. Cryptococcal meningitis: epidemiology and therapeutic options. *Clinical Epidemiology* 2014;6 169–182

⁴³ Day JN, Chau TT, Lalloo DG.. Combination Antifungal Therapy for Cryptococcal Meningitis *N Engl J Med* 2013;368:1291-302

⁴⁴ John R. Perfect and cols. Clinical Practice Guidelines for the Management of Cryptococcal Disease: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America, *Clinical Infectious Diseases* 2010; 50:291–322

⁴⁵ George, D., D. Kordick, P. Minitzer, T. F. Patterson, and V. T. Andreole. 1993. Combination therapy in experimental invasive aspergillosis. *J. Infect. Dis.* 168:692–698

monoterapia y en terapia combinada. En monoterapia se han observado pobres resultados clínicos, sin embargo existe como una opción reemplazando a Flucitosina en la terapia combinada, con resultados un poco inciertos respecto a mortalidad y efectividad, sin embargo es planteado como una alternativa de manejo en las últimas guías de manejo de Meningitis por *Criptococo* de la IDSA y de la OMS. Las dosis de fluconazol estudiadas van desde bajas dosis de 400mg/día hasta altas dosis de 800 – 1200mg/día, las dosis bajas en los estudios no han mejorado la tasa de aclaramiento de LCR/día sin embargo estos datos provienen de estudios de bajo poder estadístico^{46,47}.

1.3 ¿Por qué es importante hacer esta revisión narrativa?

En múltiples estudios que datan de 1980 se han evaluado el uso de combinaciones y de terapias únicas con anfotericina, Flucitosina y fluconazol, buscando opciones de terapia para aquellos lugares donde no es posible utilizar la terapia de primera línea, sin embargo los resultados no siempre son concluyentes, existiendo variabilidad en los resultados respecto a la eficacia de estas opciones planteadas, es así que la combinación anfotericina B y fluconazol aunque se plantea como una alternativa de manejo en la inducción, no cuenta con una evidencia definitiva que soporte su uso.

El objetivo de la presente revisión narrativa sistemática es evaluar a la luz de la evidencia disponible en la actualidad, la eficacia de la doble terapia antifúngica con anfotericina B más fluconazol, dado que esta terapia es la recomendada para los lugares donde no están disponibles los fármacos de primera línea, sin embargo la recomendación data del 2010 y está basada en pocos estudios cuyos resultados no son concluyentes.

⁴⁶ Bicanic T, Muzoora C, Brouwer AE, et al. Independent association between rate of clearance of infection and clinical outcome of HIV-associated cryptococcal meningitis: analysis of a combined cohort of 262 patients. *Clin Infect Dis.* 2009;49:702–709.

⁴⁷ Conrad K, Muzoora, Zaseera Kabanda, Giuseppina Ortu, John Ssentamu, Pasco Hearn, James Mwesigye, Nicky Longley, Joseph N. Jarvis, Shabbar Jaffar, Thomas S. Harrison. Short course amphotericin B with high dose fluconazole for HIV-associated cryptococcal meningitis. *Journal of Infection* (2012) 64, 76e81

2. OBJETIVOS

2.1. OBJETIVO GENERAL

Evaluar la eficacia de la terapia antifúngica combinada: anfotericina B más fluconazol en infecciones del sistema nervioso central por *Cryptococcus neoformans*

2.2. OBJETIVOS ESPECIFICOS

- Determinar la respuesta a la terapia combinada en términos de negativización del cultivo de LCR (ausencia de UFC de *C. neoformans* en LCR) y medición de la actividad fungicida temprana o EFA (disminución logarítmica de UFC/día).
- Establecer la presencia de toxicidad y efectos adversos asociados a la terapia combinada en estudio.
- Evaluar mortalidad y/o supervivencia con la combinación antifúngica a estudio.

3. METODOLOGIA

3.1. CRITERIOS DE SELECCIÓN DE LOS ESTUDIOS

3.1.1 Tipo de estudios. Ensayos Clínicos Controlados, que evaluaran la combinación Anfotericina B más Fluconazol frente a otros regímenes terapéuticos en infección *Cryptococcus neoformans*. En idioma inglés, en el periodo comprendido entre 1980 y abril de 2014, cuyo objetivo primario fuera evaluar el tiempo a esterilización o negativización del LCR (conocido como EFA).

3.1.2 Tipo de participantes. la población evaluada en los estudios incluidos, fue adulta con documentación de novo o previa de infección por VIH que cursara con meningitis por criptococo, cuya identificación se realizara con estudios en sangre periférica o por cultivo del hongo en líquido cefalorraquídeo (LCR)

3.1.3 Tipo de intervención. En los estudios incluidos se evaluó la eficacia en meningitis por criptococo de la combinación antifúngica Anfotericina B (deoxicolato o liposomal) a dosis de 0.7 y 1mg/kg/día más fluconazol a dosis bajas (400mg) o dosis altas (800mg/día o 1200mg/día) comparativamente con otros esquemas antifúngicos disponibles como monoterapia con Anfotericina B, la combinación Anfotericina B más Flucitosina o la triple terapia con Anfotericina B, Flucitosina y Fluconazol, administrados por un tiempo de 7 o 14 días.

Se excluyeron estudios en población inmunosuprimida por condiciones diferentes al VIH, igualmente estudios que no fueran comparativos entre diferentes regímenes antifúngica y estudios en poblaciones pediátricas.

3.1.4 Variables:

3.1.4.1 Negativización de los cultivos de LCR: ausencia de unidades formadoras de colonias (UFC) de *Cryptococcus neoformans* en líquido cefalorraquídeo.

3.1.4.2 Actividad Fungicida Temprana (EFA): disminución logarítmica del conteo de UFC/día de *Cryptococcus neoformans*.

3.1.4.3 Mortalidad y/o supervivencia

3.1.4.4 Toxicidad y/o eventos adversos relacionados con el segundo fármaco frente a los otros regímenes disponibles.

3.1.5 Tipo de medida de desenlace: la determinación de eficacia de la doble terapia antifúngica que incluía Anfotericina B más fluconazol se evaluó mediante parámetros microbiológicos y clínicos. Como medida se evaluó la capacidad de la terapia de esterilizar o negativizar de UFC de *Cryptococcus neoformans* el LCR o a través de la disminución logarítmica de UFC/día. Otra medida de desenlace lo constituyó la mortalidad y /o sobrevida con las terapias así como la presencia o no de toxicidad y desarrollo de eventos adversos.

3.1.6 Desenlace relevante: tiempo de negativización del cultivo de LCR o disminución logarítmica de las UFC de *C. neoformans*/día (EFA).

3.1.7 Desenlace secundario: mortalidad y/o supervivencia con la combinación antifúngica a estudio.

3.1.8 Toxicidad y/o eventos adversos: relacionados con el segundo antifúngico asociado a Anfotericina B.

3.2 METODOS DE BUSQUEDA PARA IDENTIFICAR LOS ESTUDIOS

Búsqueda utilizando los términos MeSH que se describen a continuación

3.2.1 TERMINOS MeSH

- Amphotericin B
- Fluconazole
- Meningitis Cryptococcus
- Combine therapy

Se empleó el nexos AND requerido.

Los términos MeSH referidos se utilizaron en la búsqueda en las base de datos PubMed. Se incluyó en la búsqueda estudios tipo Meta-análisis, Revisiones Sistemáticas, Ensayos Clínicos Controlados y Estudios de Cohorte, en idioma inglés, publicados entre 1980 y mayo de 2014. La población fue adulta VIH.

4. RECOLECCION Y ANALISIS DE DATOS

4.1 SELECCIÓN DE LOS ESTUDIOS

Para la identificación de los estudios potencialmente elegibles se utilizaron los títulos y resúmenes disponibles al momento de la búsqueda, en la selección posterior se aplicaron los criterios de inclusión definidos previamente.

La búsqueda en la base de datos de PubMed con los límites descritos previamente, arrojó un total de 118 estudios, de los cuales solo 6 evaluaban la doble terapia antifúngica con Anfotericina B y Fluconazol, uno de ellos correspondía a un estudio de cohorte que se excluyó de la revisión. Figura 1.

4.2 EVALUACION DE CALIDAD DE LOS ESTUDIOS

La evaluación de calidad utilizó la herramienta de la colaboración Cochrane para evaluar riesgo de sesgo, basada en dominios, versión 2010, en el caso de Ensayos Clínicos Controlados⁴⁸.

Ensayos Clínicos Controlados incluidos:

- Annemarie E Brouwer, Adul Rajanuwong, Wirongrong Chierakul, George E Griffin, Robert A Larsen, Nicholas J White, Thomas S Harrison. Combination antifungal therapies for HIV-associated cryptococcal meningitis: a randomized trial. *Lancet* 2004; 363: 1764–67 (32)

⁴⁸ Higgins J GS, editor. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. version 5.1.02011

- Peter G. Pappas, Ploenchan Chetchotisakd, Robert A. Larsen, Weerawat Manosuthi, Michele I. Morris, Thomansak Anekthananon, Somnuek Sungkanuparph, Khauncahi Supparatpinyo, Tracy L. Nolen, Louise O. Zimmer, Amy S. Kendrick, Phillip Johnson, Jack D. Sobel, and Scott G. Filler. A Phase II Randomized Trial of Amphotericin B Alone or Combined with Fluconazole in the Treatment of HIV-Associated Cryptococcal Meningitis. *Clinical Infectious Diseases* 2009; 48:1775–83 (31)
- A Jackson, J Nussbaum, J Phulusa, D Namarika, M Chikasema, C Kenyemba, JN Jarvis, S Jaffar, MC Hosseinipour, C van der Horst, and TS Harrison. A Phase II Randomised Controlled Trial Adding Oral Flucytosine to High Dose Fluconazole, with Short-course Amphotericin B, for Cryptococcal Meningitis. *AIDS*. 2012 July 17; 26(11): 1363–1370 (33)
- Angela Loyse, Douglas Wilson, Graeme Meintjes, Joseph N. Jarvis, Tihana Bicanic, Leesa Bishop, Kevin Rebe, Anthony Williams, Shabbar Jaffar, Linda-Gail Bekker, Robin Wood, and Thomas S Harrison. Comparison of the Early Fungicidal Activity of High-Dose Fluconazole, Voriconazole, and Flucytosine as Second-Line Drugs Given in Combination With Amphotericin B for the Treatment of HIV-Associated Cryptococcal Meningitis. *Clinical Infectious Diseases* 2012;54(1):121–8 (30)
- Jeremy N. Day, Tran T.H. Chau, Marcel Wolbers, Pham P. Mai, Nguyen T. Dung, Nguyen H. Mai, Nguyen H. Phu, , Ho D. Nghia, Nguyen D. Phong, Cao Q. Thai, Le H. Thai, Ly V. Chuong, Dinh X. Sinh, Van A. Duong, B.Sc. Thu N. Hoang Combination Antifungal Therapy for Cryptococcal Meningitis. *N Engl J Med* 2013;368:1291-302. (29)

4.3 VALORACIÓN DEL RIESGO DE SESGO

La valoración del riesgo de sesgo de cada uno de los ensayos clínicos enumerados previamente se presenta en el anexo 2.

4.4 EXTRACCION Y ANALISIS DE DATOS

La extracción de los datos de los estudios incluidos en esta revisión narrativa es presentada en el anexo 4. “CARACTERISTICAS DE LOS ESTUDIOS INCLUIDOS”, la cual incluye título del estudio, autor, lugar, año y revista de publicación, de igual forma los métodos, la descripción de los participantes, el tipo de intervención evaluada y los resultados o desenlaces de interés.

4.5 ANÁLISIS DE DATOS

El análisis de datos se presenta de forma descriptiva, se narran los hallazgos por estudio incluido y en grupo, teniendo en cuenta los objetivos planteados como son la negativización del LCR, la respuesta clínica (si fue evaluada en el estudio), la mortalidad y los efectos adversos y/o toxicidad tanto para cada uno de los esquemas combinados como comparativamente entre grupos para determinar cuál es la terapia que más eficacia presenta en la mayoría de los estudios.

5. RESULTADOS

La búsqueda en la base de datos de PubMed con los límites descritos previamente, arrojó un total de 118 estudios, de los cuales solo 6 evaluaban la doble terapia antifúngica con Anfotericina B y Fluconazol, uno de ellos correspondía a un estudio de cohorte que se excluyó de la revisión. Anexo 1.

En la búsqueda se seleccionaron 6 estudios potencialmente elegibles, de los cuales 5 fueron incluidos en la revisión narrativa y correspondían a ensayos clínicos controlados. Se excluyó un estudio de cohorte por qué no evaluaba la doble terapia con anfotericina B más fluconazol de forma comparativa con otros regímenes. El resumen de los estudios incluidos se presenta en el 5.

Con relación a las características sociodemográficas, el estudio con mayor población evaluada fue el de **Jeremy, 2013** con 299 casos, seguido del estudio de **Pappas, 2009** con 143 casos. La edad promedio para todos los estudios fue del 33%, la población más joven se evaluó en el estudio de **Jeremy, 2013** con un promedio de 28 años. En relación al género, la mayoría de los estudios incluyó en más del 60% población masculina.

5.1 Evaluación de la Actividad Fungicida Temprana (EFA) de los diferentes regímenes antifúngica evaluados

La EFA o negativización de los cultivos en LCR fue evaluada en todos los ensayos clínicos incluidos, con un total de 629 casos estudiados, el mayor número de casos lo aportó el estudio de **Jeremy, 2013** con 299 pacientes.

El primer ensayo clínico que evaluó esta doble terapia fue el de Brouwer en el 2004 **Brouwer, 2004** el cual incluyó 64 pacientes, 60% fue población masculina con una edad promedio de 33 años. Encontró que la tasa de reducción de unidades formadoras de colonias (UFC) de criptococo en LCR fue mayor en el grupo de pacientes que recibieron la combinación Anfotericina B más Flucitosina comparado con las otras combinaciones como Anfotericina B en monoterapia ($P=0.001$) o Anfotericina B + Fluconazol (400mg/día) con una $P=0.03$ o terapia triple con Anfotericina B + Fluconazol + Flucitosina con una $P=0.01$. La tasa promedio de descenso logarítmico de UFC en LCR o EFA fue del 54% en la reducción logarítmica de UFC en LCR /día en el grupo Anfotericina B + Flucitosina comparado con el 39% en el grupo Anfotericina B + Fluconazol y con el 31% en monoterapia con anfotericina B.

El ensayo clínico de **Pappas, 2009** incluyó 143 pacientes, con promedio de edad de 36 años y una población masculina del 64%, evaluó eficacia en un objetivo primario combinado que incluía negativización del LCR, función neurológica estable y sobrevivida a 14 días que para el grupo de Anfotericina B y fluconazol (800mg/día) fue del 54%, para monoterapia con Anfotericina B del 41% y para la combinación anfotericina B y fluconazol (400mg/día) fue del 27%, no se reportan valores de P para las diferencias.

El estudio de **Loyse, 2012** con 80 pacientes, menos del 50% de población masculina, con edades promedio de 34 años, evaluó el EFA en diferentes esquemas de terapia combinada, Grupo 1: Anfo B 0.7 mg/k/día + 5-FC 25mg/kg c/6 h x 14 días; Grupo 2: Anfo B 0.7 -1 mg/k/día + Fluco 800mg/día x 14 días; Grupo 3: Anfo B 0.7 o 1 mg/k/día + Fluco 600mg c/12 h x 14 días y Grupo 4: Anfo B 0.7 -1 mg/k/día + Voriconazol 300mg c/12 h; 400mg c/12 horas el día 1, por 14 días, sin encontrar diferencias estadísticas significativas en la tasa de depuración de UFC de criptococo en LCR entre los 4 grupos de tratamiento. El promedio de EFA para los grupos 1, 2, 3 y 4 no mostró diferencias estadísticas significativas entre los grupos, con $P=0.6$; $P=0.9$; $P=0.7$ para los grupos de comparación 2, 3 y 4 con relación al grupo 1, respectivamente.

En el ensayo clínico de **Jackson, 2012** () “Step 2” que evaluó 43 pacientes, la mayoría de la población fue masculina (65%) con una edad promedio de 35 años. En este estudio se encontró que la tasa de depuración de la infección fue más rápida en el grupo de Anfotericina B + Flucitosina + Fluconazol comparado con la combinación Anfotericina B + fluconazol (P=0.03). Quince (15) pacientes en la triple combinación esterilizaron el LCR a las 2 semanas vs 8 pacientes en el grupo Anfotericina B + fluconazol (P=0.05).

En el estudio más reciente publicado del tema por **Jeremy, 2013** donde se evaluaron 299 casos, con una población masculina mayor del 80%, se encontró que el tiempo para la esterilización del LCR fue más corto en el grupo Anfotericina B + Flucitosina que en el grupo de monoterapia con Anfotericina B y que en la combinación Anfotericina B + Fluconazol (800mg/día), con tasas más rápidas de descenso de los conteos de UFC, las cuales son del 42%, 31% y 32% respectivamente con una **P <0.001** para ambas comparaciones.

5.2 Evaluación de toxicidad y/o eventos adversos

La frecuencia de toxicidad y/o eventos adversos fue evaluada en 4 de los 5 estudios seleccionados. En los 4 estudios que incluyeron como objetivo determinar la presencia de eventos adversos relacionados con las diferentes terapias combinadas (**Anexo 2**) no se encontró mayor incidencia de toxicidad, los eventos adversos más frecuentes fueron la anemia, la hipokalemia e hiponatremia y la falla renal pero sin significancia estadística. La falla renal si se asoció más frecuentemente con el uso de anfotericina B, según el estudio de **Jackson, 2012**, en la primera semana existe un incremento significativo de la creatinina, ocurriendo en el 58% de los casos y disminuye al 25% en la segunda semana de tratamiento, estos hallazgos fueron estadísticamente significativos (P<0.05).

5.3 Evaluación de mortalidad

La mortalidad fue evaluada en los 5 estudios, solo en dos (**Pappas, 2009 y Jeremy, 2013**), se encontraron diferencias significativas, sin embargo las terapias evaluadas no fueron similares. El estudio de **Pappas, 2009** por un lado, comparo monoterapia con anfotericina B y terapia combinada de anfotericina B más fluconazol a baja y altas dosis, encontrando beneficio con las terapias combinadas, no se describe significancia estadística para la diferencia, presentándose una mortalidad del 22% para la monoterapia y del 17 y 18% para

las combinaciones. En el estudio de **Jeremy, 2013** se encontró una disminución significativa del riesgo de muerte a 70 días con la combinación Anfotericina B más Flucitosina con un HR 0.61, para un IC 95% 0.39 -0.97, con una **P=0.04**. Aunque en la combinación Anfotericina B + Fluconazol murieron menos pacientes que en monoterapia con Anfotericina B, la diferencia no fue significativa (**P=0.13**). Los otros estudios (**Brouwer, 2004; Loyse, 2012 y Jackson, 2012**) no encontraron diferencias en mortalidad entre las terapias evaluadas a 2 y 10 semanas de tratamiento.

6. DISCUSION Y CONCLUSIONES

Los ensayos clínicos incluidos en esta revisión evalúan una población total de 629 pacientes con VIH en su primer episodio de meningitis por criptococo, donde se evalúa actividad fungicida temprana y mortalidad, así como toxicidad con la excepción del estudio de Brouwer, 2004 que no incluye este objetivo.

Se considera que la terapia antifúngica ideal en meningitis por criptococo es aquella que logra esterilizar rápidamente el sistema nervioso central, como se ha demostrado en estudios donde la mortalidad está relacionada con la capacidad de negativización del cultivo de LCR de forma temprana, lo cual explica el objetivo de la terapia de inducción en el tratamiento de esta condición, como se recomienda en las Guías de Meningitis por *Cryptococcus* de la OMS y de la IDSA⁴⁹.

Al momento de publicación de las guías de manejo de esta condición, solo un ensayo clínico que comparaba diferentes regímenes antifúngicos incluyendo anfotericina B con Flucitosina versus anfotericina B más fluconazol se había publicado, el estudio de **Brouwer** en el 2004, donde se encontró un EFA más alto con Anfotericina B más Flucitosina que con los otros regímenes incluyendo la monoterapia con anfotericina y la combinación anfotericina mas fluconazol. En el modelo de regresión logística de este mismo estudios se observó que la disfunción cerebral y los conteos elevados de *C. neoformans* en LCR al inicio del tratamiento estaban relacionados con muerte temprana, lo cual implica que las terapias de inducción deben ser definitivamente muy eficaces de forma temprana, esta asociación ha llevado a posicionar la terapia con Anfotericina B y Flucitosina como

⁴⁹ John R. Perfect and cols. Clinical Practice Guidelines for the Management of Cryptococcal Disease: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America, *Clinical Infectious Diseases* 2010; 50:291–322

la opción ideal, sin embargo 4 años han pasado y nueva evidencia está disponible sobre todo cuando se requiere de opciones igual de efectivas y más accesibles a la población.

Entre los cinco estudios evaluados, el ensayo clínico de Brouwer, 2004 y el de Jeremy, 2013 mostraron mayor eficacia en esterilización del LCR con anfotericina B más Flucitosina que con otros regímenes incluyendo el de anfotericina B mas fluconazol, sin embargo en este punto es importante resaltar que un hallazgo que se mantiene a lo largo de los estudios evaluados es que la tasa de esterilización del LCR si bien es mayor y estadísticamente significativa con anfotericina B y Flucitosina, el régimen que incluye Anfotericina B más fluconazol de forma consistente a través de los estudios muestra una disminución logarítmica de UFC/día mayor que la monoterapia con Anfotericina aunque no logra ser estadísticamente significativa, en el estudio de Pappas, 2009 por ejemplo la negativización del LCR con monoterapia con anfotericina es del 41% vs un 54% con terapia combinada con anfotericina B mas fluconazol, otros estudios como el de Loyse, 2012 no encuentran diferencias entre regímenes o combinaciones evaluadas. Teniendo en cuenta que la esterilización temprana y el éxito de la terapia están relacionadas estrechamente el uso de terapia combinada con fluconazol donde no hay disponibilidad de Flucitosina es una opción lógica sobre la monoterapia con anfotericina B, sobre todo porque los mismo estudios han demostrado que no hay diferencias en los eventos adversos o toxicidad.

En esta revisión se encontró que la incidencia de eventos adversos y toxicidad no estuvo relacionada con el uso de un antifúngica adicional, observándose los eventos adversos estuvieron relacionados con la anfotericina B, siendo los más frecuentes el ascenso de azoados, los trastornos hidroelectrolíticos como la hipokalemia y la anemia, datos que permiten plantear la posibilidad una vez más de usar terapia combinada con fluconazol en sitios donde no se disponga de Flucitosina con cierto rango de seguridad.

En los estudios evaluados, la tendencia fue clara en favorecer el régimen planteado en la actualidad como el ideal, aunque solo algunos estudios han demostrado impacto en mortalidad pese a la capacidad de la terapia con Anfotericina B y Flucitosina de negativizar mas tempranamente el LCR. Estos datos abren un espacio para el uso de otras terapias o combinaciones como lo es fluconazol y anfotericina B frente a monoterapia con anfotericina, dado que sin incrementar la toxicidad o el índice de eventos adversos se observa un ligero incremento aunque no significativo siempre de la EFA. La posibilidad de utilizar terapias alternativas no debe desestimular en la consecución de la terapia ideal,

sin embargo cuando no hay disponibilidad de la misma deben considerarse opciones alternas y la combinación anfotericina B más fluconazol parece ser segura con una tendencia de mayor eficacia frente a la monoterapia estándar, sin embargo aún falta mayor evidencia contundente.

7. BIBLIOGRAFIA

Alan m. Sugar. Use of amphotericin b with azole antifungal drugs: what are we doing? Antimicrobial agents and chemotherapy, sept. 1995, p. 1907–1912

A Jackson, J Nussbaum, J Phulusa, D Namarika, M Chikasema, C Kenyemba, JN Jarvis, S Jaffar, MC Hosseinipour, C van der Horst, and TS Harrison. A Phase II Randomised Controlled Trial Adding Oral Flucytosine to High Dose Fluconazole, with Short-course Amphotericin B, for Cryptococcal Meningitis. AIDS. 2012 July 17; 26(11): 1363–1370

Angela Loyse, Douglas Wilson, Graeme Meintjes, Joseph N. Jarvis, Tihana Bicanic, Leesa Bishop, Kevin Rebe, Anthony Williams, Shabbar Jaffar, Linda-Gail Bekker, Robin Wood, and Thomas S Harrison. Comparison of the Early Fungicidal Activity of High-Dose Fluconazole, Voriconazole, and Flucytosine as Second-Line Drugs Given in Combination With Amphotericin B for the Treatment of HIV-Associated Cryptococcal Meningitis. Clinical Infectious Diseases 2012;54(1):121–8

Annemarie E Brouwer, Adul Rajanuwong, Wirongrong Chierakul, George E Griffin, Robert A Larsen, Nicholas J White, Thomas S Harrison. Combination antifungal therapies for HIV-associated cryptococcal meningitis: a randomised trial. Lancet 2004; 363: 1764–67

Bicanic T, Muzoora C, Brouwer AE, et al. Independent association between rate of clearance of infection and clinical outcome of HIV-associated cryptococcal meningitis: analysis of a combined cohort of 262 patients. Clin Infect Dis. 2009;49:702–709.

Brouwer AE, Rajanuwong A, Chierakul W, et al. Combination antifungal therapies for HIV-associated cryptococcal meningitis: a randomised trial. Lancet. 2004;363:1764–1767.

Conrad K. Muzoora, Zaseera Kabanda, Giuseppina Ortu, John Ssentamu, Pasco Hearn, James Mwesigye, Nicky Longley, Joseph N. Jarvis, Shabbar Jaffar,

Thomas S. Harrison. Short course amphotericin B with high dose fluconazole for HIV-associated cryptococcal meningitis. *Journal of Infection* (2012) 64, 76e81.
Day JN, Chau TT, Lalloo DG.. Combination Antifungal Therapy for Cryptococcal Meningitis *N Engl J Med* 2013;368:1291-302.

Derek J Sloan and Victoria Parris. Cryptococcal meningitis: epidemiology and therapeutic options. *Clinical Epidemiology* 2014;6 169–182

Di francesco, Moira Fortuna, Andrea Giacometti, Flavia Carle, Teresita Mazzei, and Giorgio Scalisel . Interactions between triazoles and amphotericin b against *Cryptococcus neoformans* antimicrobial agents and chemotherapy, Sept. 2000, p. 2435–2441

Dromer F, Mathoulin-Pelissier S, Launay O, et al. Determinants of disease presentation and outcome during cryptococcosis: the CryptoA/D study. *PLoS Med* 2007; 4:e21.

Dromer F, Bernede-Bauduin C, Guillemot D, Lortholary O. Major role for amphotericin B-flucytosine combination in severe cryptococcosis. *PLoS One*. 2008;3:e2870

Elizabeth Quintero¹, Elizabeth Castañeda² y Alejandro Ruiz. Distribución ambiental de *Cryptococcus neoformans* en el departamento de Cundinamarca-Colombia *Rev Iberoam Micol* 2005; 22: 93-98

Ellis DH, Pfeiffer TJ. Natural habitat of *Cryptococcus neoformans* var. *gattii*. *J Clin Microbiol* 1990; 28: 1642-1644.

Emmons CW. Saprophytic sources of *Cryptococcus neoformans* associated with the pigeon (*Columbia livia*). *Am J Hyg* 1955; 62: 227-232
Ellis DH, Pfeiffer TJ. Ecology, life cycle, and infectious propagule of *Cryptococcus neoformans*. *Lancet* 1990; 336: 923-925.

French N, Gray K, Watera C, et al. Cryptococcal infection in a cohort of HIV-1-infected Ugandan adults. *AIDS* 2002; 16:1031–1038.

Francesco barchiesi, Anna m. Schimizzi, Francesca Caselli, Andrea Novelli, Stefania Fallani, Daniele Giannini, Daniela Arzeni, Simony Di cesare, Luigi Falconi

George, D., D. Kordick, P. Minitier, T. F. Patterson, and V. T. Andreole. 1993. Combination therapy in experimental invasive aspergillosis. *J. Infect. Dis.* 168:692–698.

Higgins J GS, editor. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions.* version 5.1.02011.

Husain S, Wagener MM, Singh N. Cryptococcus neoformans infection in organ transplant recipients: variables influencing clinical characteristics and outcome. *Emerg Infect Dis.* 2001;7:375–381.

Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group and AIDS Clinical Trials Group. *N Engl J Med.* 1997;337:15–21.

Ik Lin Tan, Bryan R Smith, Gloria von Geldern, Farrah J Mateen, Justin C McArthur HIV-associated opportunistic infections of the CNS. *Lancet Neurol* 2012; 11: 605–17

Jeremy N. Day, Tran T.H. Chau, Marcel Wolbers, Pham P. Mai, Nguyen T. Dung, Nguyen H. Mai, Nguyen H. Phu, , Ho D. Nghia, Nguyen D. Phong, Cao Q. Thai, Le H. Thai, Ly V. Chuong, Dinh X. Sinh, Van A. Duong, B.Sc. Thu N. Hoang Combination Antifungal Therapy for Cryptococcal Meningitis. *N Engl J Med* 2013;368:1291-302.

John R. Perfect and cols. *Clinical Practice Guidelines for the Management of Cryptococcal Disease: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America,* *Clinical Infectious Diseases* 2010; 50:291–322

Kromery V, Kunova A, Mardiak J. Nosocomial *Cryptococcus laurentii* fungemia in a bone marrow transplant patient after prophylaxis with ketoconazole successfully treated with oral fluconazole. *Infection* 1997;25:130.

Lortholary O, Poizat G, Zeller V, et al. Long-term outcome of AIDS associated cryptococcosis in the era of combination antiretroviral therapy. *AIDS* 2006; 20:2183–2191.

Mandell Gerald, Bennett John and Dolin Raphael. *Principles and Practice Infectious Disease*. Seventh Edition. 2010; Chapter 263: 3287 – 3303

Mwaba P, Mwansa J, Chintu C, et al. Clinical presentation, natural history, and cumulative death rates of 230 adults with primary cryptococcal meningitis in Zambian AIDS patients treated under local conditions. *Postgrad Med J*. 2001;77:769–773.

National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group. *Clin Infect Dis*. 1999;28:291–296

OMS. *Rapid Advice: Diagnosis, Prevention and Management of Cryptococcal Disease in HIV -infected Adults, Adolescents and Children*. Dic. 2011

Peter G. Pappas, Ploenchan Chetchotisakd, Robert A. Larsen, Weerawat Manosuthi, Michele I. Morris, Thomansak Anekthananon, Somnuek Sungkanuparph, Khauncahi Supparatpinyo, Tracy L. Nolen, Louise O. Zimmer, Amy S. Kendrick, Phillip Johnson, Jack D. Sobel, and Scott G. Filler. A Phase II Randomized Trial of Amphotericin B Alone or Combined with Fluconazole in the Treatment of HIV-Associated Cryptococcal Meningitis. *Clinical Infectious Diseases* 2009; 48:1775–83

Saag MS, Cloud GA, Graybill JR, et al. A comparison of itraconazole versus fluconazole as maintenance therapy for AIDS-associated cryptococcal meningitis.

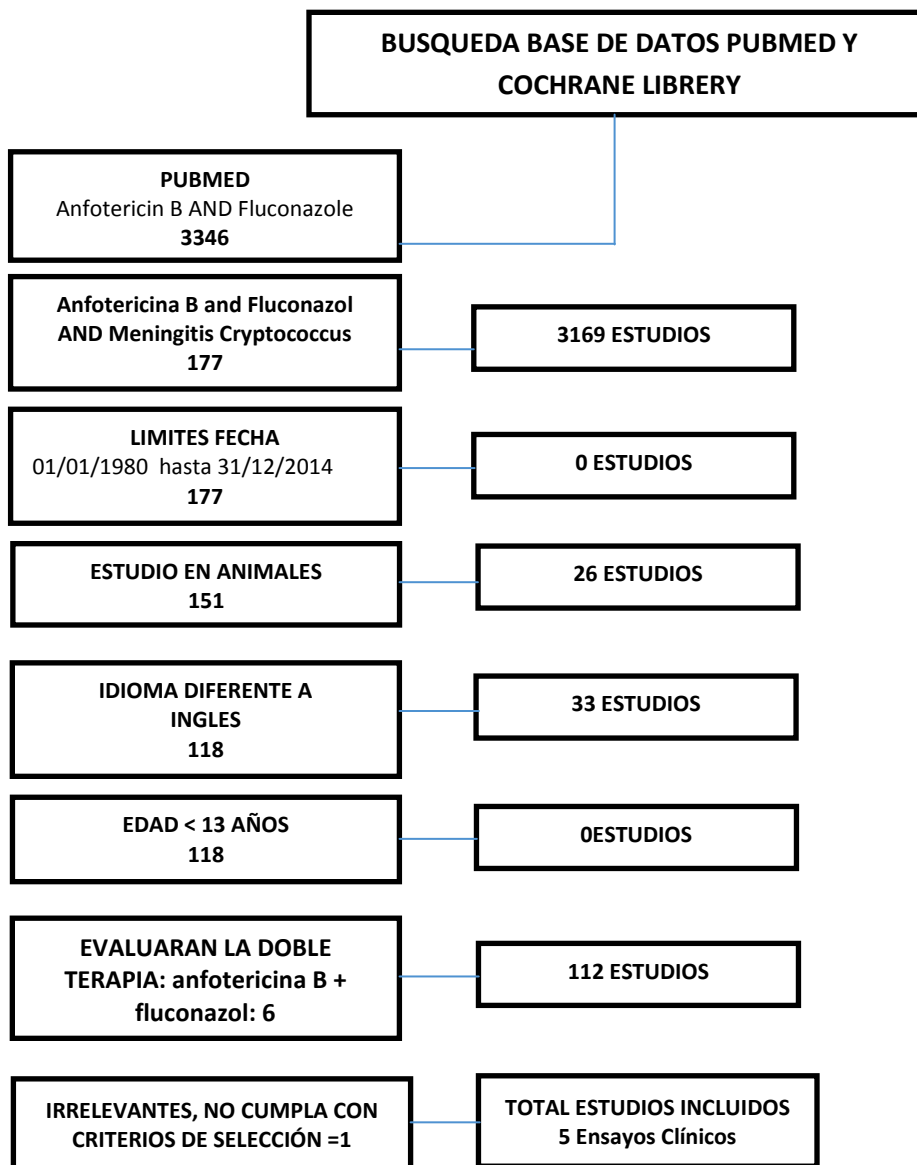
Sanfelice F. Contributo alle morfologia e biologia dei blastomiceti che si sviluppano nei succhi di alcuni frutti [Contribution to the morphology and biology of blastomiceti developing in some fruit juices]. *Ann Istto Igiene R Univ Roma*. 1894;4:463–495. Italian

Tania C. Sorrell, David H. Ellis. Ecology of *Cryptococcus neoformans*. *Rev Iberoam Micol* 1997; 14: 42-43

Van der Horst CM, Saag MS, Cloud GA, et al. Treatment of cryptococcal meningitis associated with the acquired immunodeficiency syndrome. *National*

ANEXOS

ANEXO 1. Flujograma de búsqueda



Fuente. Autora

ANEXO 2. Análisis del riesgo de sesgo en los estudios incluidos

<i>BROUWER, 2004</i>		
DOMINIO 1	DESCRIPCION	RIESGO
Sesgo de selección		BAJO RIESGO
Generación de la secuencia	“The participants were randomised in blocks of 16 by means of numbers in sealed envelopes prepared by an independent person to give equal numbers in each of four treatment arms ...”	
Ocultamiento de la asignación		BAJO RIESGO
DOMINIO 2		
Sesgo de Realización	“Treatment was not blinded”	ALTO RIESGO
Cegamiento de participantes y personal		
DOMINIO 3		
Sesgo de Realización	No se proporciona la información	POCO CLARO
Cegamiento de los evaluadores el resultado		
DOMINIO 4		
Sesgo de desgaste		BAJO RIESGO
	Datos presentes en una grafica	
DOMINIO 5		
Sesgo de notificación	Se describen todos los resultados pre-especificados, primarios y secundarios.	BAJO RIESGO

<i>PAPPAS, 2009</i>		
DOMINIO 1	DESCRIPCION	RIESGO
Sesgo de selección		BAJO REISGO
Generación de la secuencia	“Patients were randomized into 3 treatment arms via an adaptive randomization system stratifying by country and opening lumbar CFS pressure...with the goal of obtaining at least 40 evaluable patients per arm.”	
Ocultamiento de la asignación		
	No se proporciona la información.	POCO CLARO

DOMINIO 2		
Sesgo de Realización	“This was a phase II, open label , randomized trial ..”	ALTO RIESGO
Cegamiento de participantes y personal		
DOMINIO 3		
Sesgo de Realización	".. open label , randomized trial"	ALTO RIESGO
Cegamiento de los evaluadores el resultado	"Investigators were encouraged to manage increased intracranial pressure aggressively with additional lumbar punctures or other mechanical interventions; however, the management of an individual patient was left to the discretion of the investigator.”.	
DOMINIO 4		
Sesgo de desgaste		BAJO RIESGO
	“For the primary safety analyses, we included all patients who received study therapy and were also HIV positive and culturepositive for <i>C. neoformans</i> . For efficacy analysis, we used the modified intention-to-treat population, which included primary safety analyses patients who received <4 days of systemic prestudy antifungal therapy for cryptococcosis, and the per protocol population, which included modified intention-to-treat patients who substantially followed the protocol. Analyses that used the primary safety analyses and modified intention to-treat populations used randomized treatment arms, whereas analyses that used the per-protocol population used actual treatment arms.”	
DOMINIO 5		
Sesgo de notificación	Se describen todos los resultados preespecificados, primarios y secundarios.	BAJO RIESGO
	.	

<i>JACKSON, 2012</i>		
DOMINIO 1	DESCRIPCION	RIESGO
Sesgo de selección		BAJO REISGO
Generación de la secuencia	“..and then randomized to intervention groups using a random computer generated list.”	

Ocultamiento de la asignación	No se proporciona la información.	POCO CLARO
DOMINIO 2		
Sesgo de Realización	“Randomised open-labelled controlled trial...”	ALTO RIESGO
Cegamiento de participantes y personal		
DOMINIO 3		
Sesgo de Realización	"Randomised open label , controlled trial"	ALTO RIESGO
Cegamiento de los evaluadores el resultado		
DOMINIO 4		
Sesgo de desgaste		BAJO RIESGO
	“Forty-three patients were enrolled in step 2 between May 2009 and March 201... Three patients were withdrawn due to initial false-positive India Ink tests that could not be later confirmed by culture or CSF cryptococcal antigen ... One patient in the triple combination arm, who relocated to her home district, was lost to follow up at 4 weeks”	
DOMINIO 5		
Sesgo de notificación	Se describen todos los resultados preespecificados, primarios y secundarios.	BAJO RIESGO






























<i>LOYSE, 2012</i>		
DOMINIO 1	DESCRIPCION	RIESGO
Sesgo de selección	Ensayo clinic aleatorizado.	BAJO RIESGO
Generación de la secuencia	“Patients were randomized individually using a computer generated program to 1 of 4 treatment arms..”	
Ocultamiento de la	No se proporciona la información.	POCO CLARO




asignación		
DOMINIO 2		
Sesgo de Realización	No se proporciona información acerca del cegamiento	POCO CLARO
Cegamiento de participantes y personal		
DOMINIO 3		
Sesgo de Realización	No se proporciona información	POCO CLARO
Cegamiento de los evaluadores el resultado		
DOMINIO 4		
Sesgo de desgaste		BAJO RIESGO
	“Eighty patients with a first episode of culture-proven CM were enrolled (Figure 1). One patient in treatment group 3 was excluded from the study, because he was found to meet an exclusion criterion on study day 2 (previous episode of CM). One patient was lost to follow-up at 2–10 weeks in each of treatment arms 2, 3, and 4. One additional patient in study group 1 discontinued all medical intervention on study day 4 for personal reasons”	
DOMINIO 5		
		BAJO RIESGO
Sesgo de notificación	Se describen todos los resultados preespecificados, primarios y secundarios.	

	<i>JEREMY, 2013</i>	
DOMINIO 1	DESCRIPCION	RIESGO
Sesgo de selección		BAJO RIESGO
Generación de la secuencia	“A computer-generated sequence of random numbers was used to assign patients to treatment groups (for details, see the Supplementary Appendix).”	
Ocultamiento de la asignación	No se proporciona la información.	POCO CLARO
DOMINIO 2		

Sesgo de Realización	“Open-label, randomized, controlled trial...”	ALTO RIESGO
Cegamiento de participantes y personal	“A computer-generated sequence of random numbers was used to assign treatment in blocks of 9 patients. The random allocations were placed in sealed opaque envelopes, which were opened by the study physician once each patient was enrolled into the trial after meeting the inclusion and exclusion criteria. Patients were enrolled in the order they presented and the sealed envelopes were opened in strict numerical sequence.”	
DOMINIO 3		
Sesgo de Realización	“Open-label, randomized, controlled trial...”	ALTO RIESGO
Cegamiento de los evaluadores el resultado		
DOMINIO 4		
Sesgo de desgaste		BAJO RIESGO
	A total of 299 patients were randomly assigned to induction antifungal therapy between April 2004 and September 2010. One patient, who underwent randomization but did not have cryptococcal meningitis, was excluded from the intention-to-treat analysis. An additional 31 patients were excluded from the per-protocol analysis: 26 patients withdrew before the completion of the randomly assigned treatment (11, 7, and 8 patients from groups 1, 2, and 3, respectively) ...”	
DOMINIO 5		
		BAJO RIESGO
Sesgo de notificación	Se describen todos los resultados preespecificados, primarios y secundarios.	
	.	

ANEXO 3. Figura 2. Resumen análisis de riesgo de sesgo

DOMINIOS	SESGO DE SELECCIÓN	Generación de secuencia	Ocultamiento de asignación	SESGO DE REALIZACIÓN	SESGO DE REALIZACIÓN	SESGO DE DESGASTE	SESGO DE NOTIFICACIÓN
	BROUWER, 2004						
PAPPAS, 2009							
JACKSON, 2012							
LOYSE, 2012							
JEREMY, 2013							

-  ALTO RIESGO
-  POCO CLARO
-  BAJO RIESGO

Fuente: Autora

ANEXO 4. Características de los estudios incluidos

	<i>BROUWER, 2004</i>
TITULO	Combination antifungal therapies for HIV-associated cryptococcal meningitis: a randomised trial
AUTORES	Annemarie E Brouwer, Adul Rajanuwong, Wirongrong Chierakul, George E Griffin, Robert A Larsen, Nicholas J White, Thomas S Harrison
AÑO	2004
PUBLICACION	Lancet
METODOS	
Diseño del estudio	Ensayo clínico aleatorizado
Objetivo del estudio	End point: tasa de reducción de UFC de criptococo en LCR, definido por cultivos cuantitativos seriados de LCR
Duración del estudio	Mayo – Diciembre de 2002
PARTICIPANTES	
Número de participantes	64 pacientes
Edad	Edad promedio 33 años
Sexo	Hombres 60%
País	Tailandia
Criterios de inclusión	Adultos VIH, con el primer episodio de meningitis por criptococo, diagnostico por Tinta india y Antígeno para criptococo.
INTERVENCION	
Grupos de intervención	Cuatro grupos: Anfotericina; Anfotericina B + flucitocina; Anfotericina B + fluconazol; triple terapia Anfotericina B + flucitosina + fluconazol
Dosis, Frecuencia y forma de administración	* Anfotericina B 0.7mg/k/día por 14 días * Anfotericina B 0.7mg/k/día + 5-flucitosina 100mg/k/día * Anfotericina B 0.7mg/k/día + fluconazol 400mg/día

	<p>* Anfotericina B 0.7mg/k/día + 5-flucitosina 100mg/k/día + fluconazol 100mg/día.</p> <p>Después de 2 semanas todos los grupos fueron tratados con fluconazol, 400mg/día por 8 semanas y posteriormente 200mg/día.</p>
Duración de la intervención	Seguimiento por 10 semanas
RESULTADOS	
Negativización de los cultivos del LCR	<p>*La tasa promedio de descenso logarítmico de UFC en LCR o EFA fue más del 50% (-0.54 (SD 0.19) log UFC/día) de reducción logarítmica de UFC en LCR /día en el grupo Anfotericina B + 5-flucitosina (vs 1/3 de descenso de reducción logarítmica de UFC en LCR/día para Anfotericina B sola.</p> <p>*En el modelo de regresión lineal el EFA estuvo fuertemente asociado con el grupo de tratamiento (P=0.007). *Anfotericina B + 5-flucitosina tuvieron la actividad fungicida temprana (EFA) más alta vs Anfotericina sola (diferencia = 0.23 log UFC/día [IC95% 0.10-0.36] P=0.001; Anfotericina B + fluconazol (diferencia = 0.15, [0.01 -.029] P=0.03; terapia triple Anfotericina B + 5-flucitosina + fluconazol (diferencia =0.17, [0.04-0.30] P=0.01.</p>
Presión de apertura del LCR	SIN DATOS
Respuesta Clínica	NO EVALUADA
Toxicidad Relacionada	NO EVALUADA
Mortalidad y/o supervivencia	<ul style="list-style-type: none"> No hubo diferencias estadísticas significativas en mortalidad a 2 y 10 semanas (P=0.28 a 2 semanas y P= 0.11 a 10 semanas) Hubo más muertes en el grupo de Anfotericina B + fluconazol, sin embargo en este grupo había más paciente con enfermedad más severa.

	<i>PAPPAS,2009</i>
TITULO	A Phase II Randomized Trial of Amphotericin B Alone or Combined with Fluconazole in the Treatment of HIV-Associated Cryptococcal Meningitis
AUTORES	Peter G. Pappas, Ploenchon Chetchotisakd, Robert A. Larsen, Weerawat Manosuthi, Michele I Morris, Thomansak Anekthananon, Somnuek Sungkanuparph, Khauncahi Supparatpinyo, Tracy L. Nolen, Louise O. Zimmer, Amy S. Kendrick, Phillip Johnson, Jack D. Sobel, and Scott G. Filler

AÑO	2009
PUBLICACION	Clinical Infectious Diseases
METODOS	
Diseño del estudio	Ensayo clínico aleatorizado, Fase II, abierto.
Objetivo del estudio	Seguridad y Eficacia <ul style="list-style-type: none"> • End point de seguridad combinado: número de pacientes que experimentarían al menos 1 evento de toxicidad severo, amenazante para la vida o fatal relacionado con el tratamiento • End point de eficacia combinado: negativización del cultivo de LCR, función neurológica estable, sobrevida a 14 días. Secundarios: Comparar los regímenes en términos de eficacia y mortalidad.
Duración del estudio	NO ESPECIFICA
PARTICIPANTES	
Número de participantes	143 pacientes: grupo Anfo B (46); año + fluco400 (48); año + fluco800 (41)
Edad	Edad promedio 36 años
Sexo	64% hombres y 35% mujeres
País	Estados Unidos y Tailandia
Criterios de inclusión	Mayores de 13 años con VIH en su primer episodio de Criptococosis Meningea (CM)
INTERVENCION	
Grupos de intervención	3 grupos: AnfoB (46); AnfoB + fluco400 (48); AnfoB + fluco800 (41)
Dosis, Frecuencia y forma de administracion	* Anfotericina B 0.7mg/kg/día por 14 días seguido de Fluconazol 400mg/día por 56días * AnfoB + Fluco400: AnfoB 0.7mg/kg/día + Fluconazol 400mg/día por 14 días seguido de fluconazol 400mg/día por 56 días. * AnfoB + Fluco800: AnfoB 0.7mg/kg/día + Fluconazol 800mg/día por 14 días seguido de fluconazol 800mg/día por 56 días.
Duración de la intervención	14 días de terapia combinada y 56 días de terapia con fluconazol solo.
RESULTADOS	
Negativización de	End point combinado de eficacia (negativización de cultivos, mejoría clínica y sobrevida) al día 14 se presentó para el grupo AnfoB, 41%; para anfoB+Fluco400, 27% y para anfoB+fluco800,

los cultivos del LCR	54%.
Presión de apertura del LCR	SIN DATOS.
Respuesta Clínica	Evaluado en end point de eficacia combinado.
Toxicidad Relacionada	<ul style="list-style-type: none"> • Ninguna de las combinaciones presento mayor incidencia de toxicidad que la terapia estándar, las más frecuentes fueron hipomagnesemia, hipokalemia, anemia, intolerancia a infusión de Anfotericina B, alteración de la función renal, psicosis y hematoma subdural. • End point de seguridad para AnfoB 19/47 (40%) IC90% 28.3-53.5; AnfoB+ fluco400 18/48 (37%) IC90% 25.8-50 P=0.57 y anfoB + fluco800 14/45 (31%) IC90% 19.9-44.3 P= 0.79. • Severidad relacionada con fluconazol 0 para los grupos AnfoB y anfoB +fluco400 y de 2/45 (4.4%) IC90% 0.8-1.3 P=0.098 para el grupo anfoB +fluco800. • Ajuste de la dosis de fluconazol relacionada con cambios en la función renal fue frecuente y ocurrió así: 10 (22%), 17 (36%) y 27 (55%) en grupos respectivos.
Mortalidad y/o supervivencia	<ul style="list-style-type: none"> • Mayor mortalidad se observó en el grupo de terapia estándar que en los grupos de terapia combinada (22, 17 y 18% en los grupos respectivamente). • Hubo una tendencia a una mayor sobrevida temprana en el grupo AnfoB + Fluco800 comparado con el grupo de AnfoB

	<i>JACKSON, 2012</i>
TITULO	A Phase II Randomised Controlled Trial Adding Oral Flucytosine to High Dose Fluconazole, with Short-course Amphotericin B, for Cryptococcal Meningitis
AUTORES	A Jackson, J Nussbaum, J Phulusa, D Namarika, M Chikasema ¹ , C Kenyemba ¹ , JN Jarvis, S Jaffar, MC Hosseinipour, C van der Horst, and TS Harrison
AÑO	2012
PUBLICACION	AIDS
METODOS	
Diseño del estudio	Ensayo clínico aleatorizado controlado, Fase II
Objetivo del estudio	<p>Primario: Tasa promedio de disminución del conteo de criptococo en LCR o el EFA para cada grupo de tratamiento</p> <p>Secundario: medir eventos adversos serios, toxicidad de laboratorio y mortalidad a 2 y 10 semanas.</p>

Duración del estudio	2009 – 2010
PARTICIPANTES	
Número de participantes	43 pacientes (step 2)
Edad	Edad promedio 35 años (step 2)
Sexo	Hombres 65% (step 2)
País	Malawi, África.
Criterios de inclusión	Se incluyeron pacientes adultos VIH, sin tratamiento ARV previo, primer episodio de meningitis por criptococo, diagnóstico por tinción India (confirmado posteriormente por cultivo o antígeno para criptococo) o Antígeno para criptococo positivo.
INTERVENCIÓN	
Grupos de intervención	Step 2: grupo fluco1200 + anfoB y grupo fluco1200 + 5-FC + anfoB
Dosis, Frecuencia y forma de administración	*Fluconazol 1200mg/día por 14 días + Anfotericina B 1mg/k/día por 7 días *Fluconazol 1200mg/día por 14 días + 5 FC 100mg/k/día por 14 días + Anfotericina B 1mg/k/día por 7 días Después de 2 semanas todos los pacientes recibieron Fluconazol 800mg/día hasta que iniciaron terapia ARV a la 4 semanas. Luego 400mg/día hasta la semana 10 y luego 200mg/día.
Duración de la intervención	Después de 2 semanas todos los pacientes recibieron Fluconazol 800mg/día hasta que iniciaron terapia ARV a la 4 semanas. Luego 400mg/día hasta la semana 10 y luego 200mg/día.
RESULTADOS	
Negativización de los cultivos del LCR	La tasa de depuración de la infección fue más rápida en el grupo de 3 fármacos comparado con Anfotericina B más fluconazol (-0.50 ± -0.15 log UFC/ml/d vs -0.38 ± -0.19 UFC/ml/d $P=0.03$) Quince (15) pacientes en la triple combinación esterilizaron el LCR a las 2 semanas vs 8 pacientes en el grupo Anfotericina B + fluconazol ($P=0.05$)
Presión de apertura del LCR	SIN DATOS
Respuesta Clínica	NO EVALUADA
Toxicidad Relacionada	<ul style="list-style-type: none"> • Hubo 2 episodios de neutropenia grado IV en pacientes con 5-FC • No hubo aumento en los eventos adversos relacionados con infección en los pacientes que recibieron 5-FC comparado con el grupo Anfotericina B + fluconazol (9 vs 10, con y sin 5-FC) • Anfotericina B estuvo más asociado con incrementos significativos de la creatinina, 58% y 25% después de la semana 1 y 2 ($P<0.05$)

	<ul style="list-style-type: none"> • Hubo dos episodios de elevación de transaminasas grado III relacionadas con fluconazol durante las 2 semanas de tratamiento.
Mortalidad y/o supervivencia	<p>No hubo diferencias estadísticamente significativas en supervivencia a las 2 y 10 semanas entre los grupos.</p> <p>Se presume que hubo menos muertes relacionadas con meningitis por criptococo en la combinación triple vs Anfotericina B + fluconazol (1 vs 6, P=0.09)</p>

<i>LOYSE, 2012</i>	
TITULO	Comparison of the Early Fungicidal Activity of High-Dose Fluconazole, Voriconazole, and Flucytosine as Second-Line Drugs Given in Combination With Amphotericin B for the Treatment of HIV-Associated Cryptococcal Meningitis
AUTORES	Angela Loyse, Douglas Wilson, Graeme Meintjes, Joseph N. Jarvis, Tihana Bicanic, Leesa Bishop, Kevin Rebe, Anthony Williams, Shabbar Jaffar, Linda-Gail Bekker, Robin Wood, and Thomas S Harrison
AÑO	2012
PUBLICACION	Clinical Infectious Diseases
METODOS	
Diseño del estudio	Ensayo clínico aleatorizado
Objetivo del estudio	<p>Primario: medir la tasa promedio de disminución de UFC de criptococo en LCR o el EFA (Early Fungicidal Activity) en cada grupo de tratamiento.</p> <p>Secundario: Mortalidad a 2 y 10 semanas de tratamiento y eventos adversos clínicos y paraclínicos relacionados con los medicamentos</p>
Duración del estudio	2006 – 2008, seguimiento a 6 meses
PARTICIPANTES	
Número de participantes	80 pacientes
Edad	Edad promedio 34 años

Sexo	Hombres 49%
País	Sur África
Criterios de inclusión	Mayores de 18 años, VIH, en su primer episodio de meningitis por criptococo, diagnosticado por Tinta India en LCR con ≤ 3 dosis de Anfotericina B antes de entrar al estudio.
INTERVENCION	
Grupos de intervención	Cuatro grupos: anfoB+flucitosina; anfoB+fluco800; anfoB +fluco1200 y anfoB+vorico
Dosis, Frecuencia y forma de administración	<p>Grupo 1: anfoB 0.7 mg/k/día + 5-flucitosina 25mg/kg c/6 horas por 14 días.</p> <p>Grupo 2: anfoB 0.7 -1 mg/k/ida + fluconazol 800mg/día por 14 días</p> <p>Grupo 3: anfoB 0.7 o 1 mg/k/día + fluconazol 600mg c/12 horas por 14 días</p> <p>Grupo 4: anfoB 0.7 -1 mg/k/día + voriconazol 300mg c/12 horas; 400mg c/12 horas el día 1, por 14 días.</p> <p>* Después de las 2 semanas, todos los pacientes recibieron fluconazol 400mg/ día por 8 semanas y continuaron con 200mg/día posteriormente.</p> <p>* Fármacos de segunda línea fueron administrados vía oral o por sonda nasogástrica</p>
Duración de la intervención	14 días de terapia combinada, después de las 2 semanas, todos los pacientes recibieron fluconazol 400mg/ día por 8 semanas y continuaron con 200mg/día posteriormente.
RESULTADOS	
Negativización de los cultivos del LCR	<ul style="list-style-type: none"> No hubo diferencias estadísticamente significativas en la tasa de depuración de UFC de criptococo en LCR entre los 4 grupos de tratamiento. El promedio de EFA para los grupos 1, 2, 3 y 4 no mostró diferencias estadísticas significativas entre los grupos, con $P=0.6$; $P=0.9$; $P=0.7$ para los grupos de comparación 2, 3 y 4 con relación al grupo 1, respectivamente. <p>Al ajustarse el análisis según los factores que afectaban la tasa de depuración de UFC de criptococo en LCR, la diferencia continuó siendo no estadísticamente significativa.</p>
Presión de apertura del LCR	SIN DATOS
Respuesta Clínica	NO EVALUADA
Toxicidad Relacionada	<p>No hubo efectos adversos grado III o IV relacionados con el segundo fármaco.</p> <p>Los efectos adversos más frecuentes fueron anemia, hipokalemia e hiponatremia y falla renal.</p>
Mortalidad y/o supervivencia	La tasa de mortalidad total fue 12% (9/78) a las 2 semanas y 29% (22/75) a las 10 semanas, sin diferencias estadísticamente significativas entre los grupos.

JEREMY,2013	
TITULO	Combination Antifungal Therapy for Cryptococcal Meningitis
AUTORES	Jeremy N. Day, Tren T.H. Chau, Marcel Wolbers, P. Mai, Nguyen T. Dung, Nguyen H. Mai, Nguyen H. Phu, , Ho D. Nghia, Nguyen D. Phong, Cao Q. Thai, Le H. Thai, Ly V. Chuong, Dinh X. Sinh, Van A. Duong, B.Sc. Thu N. Hoang
AÑO	2013
PUBLICACION	New England of Medicine (NEJM)
METODOS	
Diseño del estudio	Ensayo clínico, aleatorizado, controlado, abierto.
Objetivo del estudio	<p>Determinar si la combinación Anfotericina B + 5-flucitosina o Anfotericina B + fluconazol ofrece una ventaja en sobrevida comparado con Anfotericina B sola.</p> <p>-Resultados coprimario predefinidos: mortalidad por toda causa en los primeros 14 y 70 días después de la aleatorización.</p> <p>- Resultados secundarios predefinidos: Mortalidad a 6 meses, estado de discapacidad a 70 días y 6 meses (182 días), cambios en el conteo fúngico en LCR en las primeras 2 semanas, tiempo de esterilización del LCR y eventos adversos durante las primeras 10 semanas.</p>
Duración del estudio	2004 - 2010
PARTICIPANTES	
Número de participantes	299 pacientes
Edad	Promedio de 28 años.
Sexo	Ochenta y dos, 80 y 85% de hombres en los tres grupos anfoB sola, anfoB + 5-flucitosina y anfoB + fluconazol respectivamente.
País	Vietnam
Criterios de inclusión	Mayores de 14 años con VIH, con signos y síntomas consistentes con meningitis por criptococo y uno de los siguientes ítems: Tinta india positiva, Antígeno de criptococo positivo en LCR, Cultivo en liquido o sangre positivo para <i>C. neoformans</i> , antígeno sérico positivo para criptococo (títulos >1:10)
INTERVENCION	
Grupos de intervención	Tres grupos: Anfotericina B sola, Anfotericina B + 5-flucitosina y Anfotericina B + fluconazol.
Dosis, Frecuencia y forma de	Grupo 1: Anfotericina B 1mg/k/día por 4 semanas seguido de fluconazol oral 400mg/día por 6

administración.	<p>semanas</p> <p>Grupo 2: Anfotericina B 1mg/k/día por 2 semanas + 5-flucitosina 100mg/k/día dividido en 3 o 4 dosis seguido de fluconazol 400mg/día por 8 semanas</p> <p>Grupo 3: Anfotericina B 1mg/k/día + fluconazol 800mg (400mgx2) por 2 semanas seguidos de fluconazol 400mg/día por 8 semanas.</p>
Duración de la intervención	<p>La duración de la intervención corresponde a 10 semanas en todos los grupos.</p> <p>Seguidos hasta 6 meses después de terminada la intervención.</p>
RESULTADOS	
Negativización de los cultivos del LCR	<p>El tiempo a depuración fúngica fue significativamente más corto en el grupo anfotericina B + 5-flucitosina que en el grupo de monoterapia con Anfotericina B y la combinación Anfotericina B + fluconazol, con tasas más rápidas de descenso de los conteos de UFC (-0.42 log₁₀ UFC/día vs. -0.31 log₁₀ UFC/día y -0.32 log₁₀ UFC/día, respectivamente; P<0.001 para ambas comparaciones)</p>
Presión de apertura del LCR	SIN DATOS
Respuesta Clínica	NO EVALUADA
Toxicidad Relacionada	<ul style="list-style-type: none"> • Los eventos adversos ocurrieron con igual frecuencia en todos los grupos. • Los eventos adversos más frecuentes fueron anemia, hipokalemia, elevación de transaminasas, neutropenia, elevación de creatinina, neutropenia e infecciones oportunistas. • La neutropenia fue más frecuente en el grupo de Anfotericina B + 5-flucitosina o más fluconazol que en monoterapia (34% and 32%, respectivamente, vs. 19%; P = 0.04 para todas las comparaciones)
Mortalidad y/o supervivencia	<ul style="list-style-type: none"> • El tratamiento con Anfotericina B + 5-flucitosina se asoció con una disminución significativa del riesgo de muerte a 70 días en el análisis de la población con intención a tratar (HR0.61, IC95%0.39 -0.97, P=0.04), beneficio que se mantuvo en el análisis per-protocolo. • Menos pacientes de la combinación Anfotericina B + fluconazol murieron, comparado con el grupo de monoterapia con Anfotericina, sin embargo no fue significativa la diferencia (HR, 0.71 IC95%, 0.45 -1.1; P=0.13) • No hubo diferencias en la tasa de sobrevida entre los grupos a 14 días. • La combinación Anfotericina B + 5-flucitosina posterior al ajuste de covariables, mostro asociación con disminución del riesgo de muerte comparativamente con Anfotericina sola (HR 0.56 IC95%, 0.36 -0.87; P= 0.01) o comparado con Anfotericina B + fluconazol (HR, 0.55 IC95%, 0.35 -0.88; P=0.01)

ANEXO 5. Resumen de los estudios incluidos

ESTUDIO	DISEÑO	CASOS	OBJETIVO	ESQUEMAS EVALUADOS
JEREMY, 2013	Ensayo clínico, abierto	299	<p>*Mortalidad por toda causa en los primeros 14 y 70 días</p> <p>*Mortalidad a 6 meses, discapacidad a 70 días y 6 meses</p> <p>*Cambios en conteo fúngico en LCR a 2 semanas,</p> <p>*Tiempo de esterilización del LCR y eventos adversos a 10 semanas.</p>	<p>Grupo 1: Anfo B 1mg/k/día x 4 ss → Fluco oral 400mg/día x 6 ss</p> <p>Grupo 2: Anfo B 1mg/k/día por 2 ss + 5-FC 100mg/k/día dividido en 3 o 4 dosis → Fluco 400mg/día por 8 ss.</p> <p>Grupo 3: Anfotericina B 1mg/k/día + Fluco 800mg (400mgx2) x ss → Fluco 400mg/día x 8 ss.</p>
LOYSE, 2012	Ensayo clínico	80	<p>*Tasa promedio de disminución de UFC de criptococo en LCR o el EFA en cada grupo de tratamiento.</p> <p>*Mortalidad a 2 y 10 semanas de tratamiento</p> <p>*Eventos adversos clínicos/paraclínicos</p>	<p>Grupo 1: AnfoB 0.7 mg/k/día + 5-FC 25mg/kg c/6 h x 14 días.</p> <p>Grupo 2: AnfoB 0.7 -1 mg/k/día + Fluco 800mg/día x 14 días</p> <p>Grupo 3: AnfoB 0.7 o 1 mg/k/día + Fluco 600mg c/12 h x 14 días</p> <p>Grupo 4: AnfoB 0.7 -1 mg/k/día + Voriconazol 300mg c/12 h; 400mg c/12 horas el día 1, por 14 días.</p> <p>→ Todos los pacientes recibieron Fluco 400mg/ día por 8 semanas y continuaron con 200mg/día posteriormente.</p>
JACKSON, 2012	Ensayo clínico, fase II	43	<p>*Tasa promedio de disminución del conteo de criptococo en LCR o el EFA para cada grupo de tratamiento</p> <p>*Medir eventos adversos serios, toxicidad de laboratorio y mortalidad a 2 y 10 semanas</p>	<p>*Fluco 1200mg/día x 14 días + Anfotericina B 1mg/k/día por 7 días</p> <p>*Fluco 1200mg/día + 5 FC 100mg/k/día por 14 días + Anfotericina B 1mg/k/día por 7 días</p> <p>Todos continuaban Fluco 800mg/día hasta inicio de TARV a la 4 ss</p>

				Luego 400mg/día hasta la semana 10 y luego 200mg/día.
PAPPAS, 2009	Ensayo clínico, abierto, fase II	143	<p>*Número de pacientes que experimentaran al menos 1 evento de toxicidad severo, amenazante para la vida o fatal relacionado con el tratamiento</p> <p>*Negativización del cultivo de LCR, función neurológica estable, sobrevivió a 14 días.</p> <p>*Comparar los regímenes en términos de eficacia y mortalidad.</p>	<p>* Anfo B 0.7mg/kg/día por 14 días → Fluconazol 400mg/día x 56días</p> <p>* Anfo B 0.7mg/kg/día + Fluco 400mg/día x 14 días → Fluco 400mg/día x 56 días.</p> <p>* AnfoB 0.7mg/kg/día + Fluco 800mg/día x 14 días → Fluco 800mg/día x 56 días.</p>
BROUWER, 2004	Ensayo clínico	64	Tasa de reducción de UFC de criptococo en LCR, definido por cultivos cuantitativos seriados de LCR	<p>* Anfotericina B 0.7mg/k/día por 14 días</p> <p>* Anfotericina B 0.7mg/k/día + 5-FC 100mg/k/día</p> <p>* Anfotericina B 0.7mg/k/día + Fluco 400mg/día</p> <p>* Anfotericina B 0.7mg/k/día + 5-FC 100mg/k/día + Fluco 100mg/día.</p> <p>→ Todos continuaban con Fluco 400mg/día por 8 semanas y posteriormente 200mg/día.</p>

ESTUDIO	NEGATIVIZACION DEL CULTIVO LCR	TOXICIDAD	MORTALIDAD
JEREMY, 2013	El tiempo más corto de depuración fue con Anfo B + 5-FC vs el grupo de Anfo B y la combinación Anfo B + Fluco 800mg. Mayores tasas de descenso en los conteos de UFC. (P<0.001)	<p>*Los eventos adversos ocurrieron con igual frecuencia en todos los grupos.</p> <p>*La neutropenia fue más frecuente con Anfo B + 5 FC o Anfo B + Fluco que en monoterapia</p>	Anfo B + 5-FC se asoció con disminución significativa del riesgo de muerte a 70 días (HR0.61, IC95%0.39 - 0.97, P=0.04).

		(34%, 32% y 19%; P = 0.04 para todas las comparaciones	En la combinación Anfo B + Fluco, murieron menos pacientes que en monoterapia con Anfo B, la diferencia no fue significativa (P=0.13).
LOYSE, 2012	El promedio de EFA para los grupos 1, 2, 3 y 4 no mostró diferencias estadísticas significativas entre los grupos, con P=0.6; P=0.9; P=0.7 para los grupos de comparación 2, 3 y 4 con relación al grupo 1, respectivamente.	No hubo efectos adversos grado III o IV relacionados con el segundo fármaco. Los efectos adversos más frecuentes fueron anemia, hipokalemia e hiponatremia y falla renal.	La tasa de mortalidad total fue 12% (9/78) a las 2 semanas y 29% (22/75) a las 10 semanas, sin diferencias estadísticamente significativas entre los grupos
JACKSON, 2012	La tasa de depuración de la infección fue más rápida en el grupo de 3 fármacos comparado con Anfo B más Fluco (-0.50 ± -0.15 log UFC/ml/d vs -0.38 ± -0.19 UFC/ml/d P=0.03)	Anfotericina B estuvo más asociada con incrementos significativos de la creatinina, 58% y 25% después de la semana 1 y 2 (P<0.05)	No hubo diferencias estadísticamente significativas en sobrevida a las 2 y 10 semanas entre los grupos evaluados.
PAPPAS, 2009	End point combinado de eficacia (negativización de cultivos, mejoría clínica y sobrevida) al día 14 se presentó para el grupo AnfoB, 41%; para anfoB+Fluco400, 27% y para anfoB+fluco800, 54%.	Ninguna de las combinaciones presentó mayor incidencia de toxicidad que la terapia estándar.	Mayor mortalidad se observó en el grupo de terapia estándar que en los grupos de terapia combinada (22, 17 y 18% en los grupos respectivamente).

BROUWER, 2004	Anfo B + 5-FC tuvieron un EFA más alta vs Anfotericina sola (P=0.001); Anfo B + Fluco (P=0.03); terapia triple Anfo B + 5-FC + Fluco (P=0.01)	N/A	No hubo diferencias estadísticas significativas en mortalidad a 2 y 10 semanas (P=0.28 a 2 semanas y P=0.11 a 10 semanas). Hubo más muertes en el grupo de Anfo B + Fluco (grupo con enfermedad más severa).