



Antifúngico de amplio espectro, de actividad fungicida o fungistática en función de concentración. Activa frente a *Candida* sp. (excepto algunas cepas de *C. lusitaniae* y *C. guilliermondii*), *Cryptococcus neoformans*, *Aspergillus* sp. (excepto *A. terreus* y algunas cepas de *A. flavus*), *Zigomicetos*, *Trichosporon* sp., *Malassezia furfur*, *Sporothrix schenckii*, *Curvalaria* sp., *Bipolaris* sp., *Exserohilum* sp. y *Alternaria* sp. También es activa frente a agentes causantes de micosis endémicas: *Blastomyces dermatitidis*, *Histoplasma capsulatum*, *Coccidioides immitis* y *Paracoccidioides brasiliensis*, y frente a *Leishmania* sp.

## USO CLÍNICO

### **Anfotericina B liposómica:**

- Tratamiento de micosis sistémicas graves (**A**).
- Tratamiento empírico de las micosis en pacientes con neutropenia grave a consecuencia de patologías hematológicas malignas o por el uso de fármacos citotóxicos o inmunosupresores (**A**).
- Leishmaniasis visceral en inmunocompetentes e inmunodeprimidos (**A**).
- Profilaxis de la infección fúngica invasiva, en inmunodeprimidos (**E: off-label**).

### **Anfotericina B complejo lipídico:**

- Tratamiento de micosis sistémicas (**A**).
- Leishmaniasis visceral en inmunocompetentes e inmunodeprimidos (**A**).
- Profilaxis de la infección fúngica invasiva en pacientes trasplantados de pulmón o corazón (**E: off-label**).

### **Anfotericina B desoxicolato:**

- Profilaxis de la infección fúngica invasiva por vía nebulizada, en inmunodeprimidos (**E: off-label**).

## DOSIS Y PAUTAS DE ADMINISTRACIÓN

### **Anfotericina B liposómica:**

- **Dosificación:**
  - Micosis sistémica: 3-5 mg/kg/día.
  - Infecciones por levaduras (candidiasis): 3-5 mg/kg/día. En candidiasis invasiva (VIH expuestos/positivos) 5mg/kg/día; añadir flucitosina oral en casos graves (afectación del SNC).
  - Infecciones por hongos filamentosos: 3-5 (aspergilosis), 7 (zigomicetos) mg/kg/día. En pacientes (VIH expuestos/infectados) con infección documentada por *Aspergillus* se han llegado a utilizar dosis de 10 mg/kg/día.
  - Leishmaniasis visceral (inmunocompetentes): 3 mg/kg/día los días 1-5 y 4 mg/kg/dosis del día 14 al 21.
  - Leishmaniasis visceral (inmunodeprimidos): 4 mg/kg/día los días 1-5 y 4 mg/kg/dosis los

días 10, 17, 24, 31 y 38.

- Leishmaniasis visceral (VIH): 2-4 mg/kg/dosis una vez al día (5-10 días consecutivos) o 4 mg/kg/dosis los días 1-5 y 10, 17, 24, 31 y 38. En el mantenimiento, 4 mg/kg/dosis cada 2-4 semanas. uso reservado para pacientes con infección visceral y recuento de CD4 <200 células/mm<sup>3</sup>.
- Profilaxis vía endovenosa de la infección fúngica invasiva, en inmunodeprimidos: 1mg/kg/día.
- Profilaxis vía nebulizada de la infección fúngica invasiva, en inmunodeprimidos:
  - Trasplante pulmonar y cardiaco:
    - 24 mg (6 ml) tres veces por semana (1-2 meses postrasplante).
    - 24 mg (6 ml) semanales (3-6 meses postrasplante).
    - 24 mg (6 ml) cada 15 días (después del 6.º mes postrasplante).
  - Leucemia linfoblástica aguda (LAL): 24 mg (6 ml) semanales desde una semana antes de iniciar la quimioterapia y durante la neutropenia.
- **Administración:** reconstituir con 12 ml de agua estéril para preparaciones inyectables (concentración 4 mg/ml). Tras la reconstitución, el concentrado es una dispersión amarilla translúcida. Retirar en una jeringa estéril el volumen necesario, utilizando el filtro de 5 µm proporcionado y diluir con suero glucosado (SG) 5% hasta una concentración final de 1-2 mg/ml. En lactantes y niños pequeños se puede utilizar una concentración más baja de 0,2-0,5 mg/ml para proporcionar un volumen suficiente para la infusión. Para la perfusión intravenosa de AmBisome® liposomal, se puede utilizar un filtro de membrana en línea. Sin embargo, el diámetro medio del poro del filtro no debe ser menor de 1 µm. Infundir durante 2 horas; el tiempo de perfusión puede reducirse a 1 h en pacientes que toleran el tratamiento.
- **Preparación para la administración nebulizada:** reconstituir el vial con 12 ml de agua para inyección y agitar durante 30 s hasta la total dispersión (concentración final, 4 mg/ml). Retirar el volumen necesario para la dosis. Filtrar con un filtro de 5 µm de baja retención proteica antes de nebulizar.
- **Dosificación en insuficiencia renal:** no es necesario ajustar la dosis (valorar administración cada 36 horas si FG <10). No se dializa.

### Anfotericina B complejo lipídico:

- **Dosificación:**
  - Micosis sistémicas graves: 3-5 mg/kg/día; considerar añadir flucitosina oral en casos graves (afectación del SNC, endocarditis).
  - Leishmaniasis visceral (inmunocompetentes): 3 mg/kg/día los días 1-5 o en 9 días alternos, para conseguir una dosis total de 15 mg/kg.
  - Leishmaniasis visceral (inmunodeprimidos): 2-4 mg/kg/día durante 5-10 días consecutivos o bien un esquema interrumpido de 4 mg/kg/dosis los días 1 a 5 y los días 10, 17, 24, 31 y 38 para lograr una dosis total de 20 a 60 mg/kg.
  - Mantenimiento crónico: 3 mg/kg/dosis cada 21 días; uso reservado para pacientes con infección visceral y recuento de CD4 <200 células/mm<sup>3</sup>.
  - Profilaxis vía nebulizada de la infección fúngica invasiva, en pacientes trasplantados de pulmón o corazón:
    - 25 mg (5 ml) tres veces por semana (1-2 mes postrasplante).
    - 25 mg (5 ml) semanal (3-6 meses postrasplante).
    - 25 mg (5 ml) cada 15 días (después del 6 mes postrasplante).

- **Administración:** perfusión intravenosa, previa dilución con glucosa al 5%. La concentración final debe ser de 2 mg/ml. La perfusión intravenosa debe administrarse a una velocidad de 2,5 mg/kg/h (duración: 2 h).
- **Preparación para la administración nebulizada:** retirar el volumen correspondiente a la dosis. Filtrar con filtro de 5 µm antes de nebulizar.
- **Dosificación en insuficiencia renal:** no requiere ajuste de dosis. En pacientes sometidos a diálisis renal debe ser administrado después de finalizar la diálisis o la hemofiltración.

**Anfotericina B desoxicolato:**

- **Dosificación:** profilaxis vía nebulizada de la infección fúngica invasiva: 6 mg/8 h.
- **Dosificación en insuficiencia renal:** no es necesario ajustar la dosis.
- **Preparación para la administración nebulizada:** reconstituir el vial de anfotericina B desoxicolato con 6 ml de agua bidestilada (concentración: 1 mg/ml).

**CONTRAINDICACIONES**

En los tres casos, hipersensibilidad a anfotericina B o algunos de los excipientes.

**PRECAUCIONES****Anfotericina B liposómica:**

- Anafilaxis y reacciones anafilactoides asociadas con la infusión de anfotericina B liposómica. Para los pacientes que experimentan reacciones relacionadas con la infusión inmediata, premedicar con AINE (con o sin difenhidramina) o paracetamol con difenhidramina o hidrocortisona 30-60 minutos antes de la administración.
- Pacientes diabéticos: cada vial contiene aproximadamente 900 mg de sacarosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa, problemas de absorción a la glucosa o galactosa o insuficiencia de sacarasa-isomaltasa no deben tomar este medicamento.
- Alteraciones electrolíticas.
- Toxicidad pulmonar aguda en pacientes tratados con anfotericina B (en forma de complejo de desoxicolato sódico) durante o poco después de recibir transfusiones de leucocitos. Se recomienda separar estas perfusiones el mayor tiempo posible y vigilar la función pulmonar.

**Anfotericina B complejo lipídico:**

- Anafilaxis y reacciones anafilactoides asociadas con la infusión de anfotericina B complejo lipídico. Para los pacientes que experimentan reacciones relacionadas con la infusión inmediata, premedicar con AINE (con o sin difenhidramina) o paracetamol con difenhidramina o hidrocortisona 30-60 minutos antes de la administración.
- Medicamento potencialmente nefrotóxico y, por tanto, en los pacientes con una insuficiencia renal preexistente o que hayan experimentado fallo renal, la función renal debe monitorizarse antes de comenzar el tratamiento y regularmente durante el mismo. También debe considerarse la monitorización de la función renal en pacientes que reciben de forma concomitante otros medicamentos nefrotóxicos.
- En pacientes sometidos a diálisis renal los niveles de potasio y magnesio en suero deben ser monitorizados regularmente.

- Pacientes con dieta pobre en sodio: el vial contiene 3,6 mg/ml de sodio.
- Alteraciones electrolíticas.
- Toxicidad pulmonar aguda en pacientes tratados con anfotericina B (en forma de complejo de desoxicolato sódico) durante o poco después de recibir transfusiones de leucocitos. Se recomienda separar estas perfusiones el mayor tiempo posible y vigilar la función pulmonar.

**Anfotericina B desoxicolato:**

- Anafilaxis y reacciones anafilactoides asociadas con la administración de anfotericina B.

**EFFECTOS SECUNDARIOS****Anfotericina B liposómica:**

- **Vía intravenosa:** los efectos secundarios más comunes son náuseas, vómitos, cefaleas, dolor raquídeo y reacciones en la administración e hipersensibilidad, además de hipopotasemia, hipomagnesemia, hipocalcemia e hipernatremia; nefrotoxicidad; colestasis y aumento de las transaminasas; mielotoxicidad (anemia, leucopenia y trombocitopenia); taquicardias, hipotensión, vasodilatación y exantema. También puede causar un cuadro de capilaritis pulmonar que puede ser grave.
- **Vía nebulizada:** tos, broncoespasmo.
- **Intoxicación:** no se dispone de información en caso de intoxicación. Monitorizar la función renal y hepática, electrolitos séricos y estado hematológico. La anfotericina B liposomal no es dializable.

**Anfotericina B complejo lipídico:**

- **Vía intravenosa:** los efectos secundarios más comunes son náuseas, vómitos, cefaleas, dolor raquídeo y reacciones en la administración e hipersensibilidad; hipopotasemia, hipomagnesemia, hipocalcemia e hipernatremia; nefrotoxicidad; colestasis y aumento de las transaminasas; mielotoxicidad (anemia, leucopenia y trombocitopenia); taquicardias, hipotensión, vasodilatación y exantema. También puede causar un cuadro de capilaritis pulmonar que puede ser grave.
- **Vía nebulizada:** tos y broncoconstricción reactiva.
- **Intoxicación:** no se dispone de información en caso de intoxicación. Monitorizar la función renal y hepática, electrolitos séricos y estado hematológico. La anfotericina B complejo lipídico no se dializa.

**Anfotericina B desoxicolato:**

Los efectos secundarios son los relacionados con la administración por vía nebulizada: tos y broncoconstricción reactiva.

- **Intoxicación:** no se dispone de información en caso de intoxicación.

**INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS****Anfotericina B liposómica:**

Los fármacos nefrotóxicos (por ejemplo, aminoglucósidos, ciclosporina, pentamidina, tacrolimus, vancomicina) aumentan el riesgo de nefrotoxicidad. El uso concurrente de corticoides o corticotropina y de los diuréticos (del asa y tiazidas) puede potenciar la aparición de hipopotasemia, así como la hipopotasemia inducida por anfotericina B, y puede aumentar la toxicidad de los glucósidos digitálicos, miorrelajantes y antiarrítmicos. Posible aumento de la mielotoxicidad y nefrotoxicidad con zidovudina.

Puede potenciar la toxicidad renal, el broncoespasmo y la hipotensión de los fármacos antineoplásicos. Sinergia y aumento de la toxicidad medular con flucitosina.

### **Anfotericina B complejo lipídico:**

Los fármacos nefrotóxicos (por ejemplo, aminoglucósidos, ciclosporina, pentamidina, tacrolimus, vancomicina) aumentan el riesgo de nefrotoxicidad. El uso concurrente de corticoides, corticotropina y los diuréticos (del asa y tiazidas) puede potenciar la aparición de hipopotasemia, así como la hipopotasemia inducida por anfotericina B, y puede aumentar la toxicidad de los glucósidos digitálicos, miorrelajantes y antiarrítmicos. Posible aumento de la mielotoxicidad y nefrotoxicidad con zidovudina.

Puede potenciar la toxicidad renal, el broncoespasmo y la hipotensión de los fármacos antineoplásicos. Sinergia y aumento de la toxicidad medular con flucitosina.

## **DATOS FARMACÉUTICOS**

### **Anfotericina B liposómica:**

- **Excipientes**(evitar en caso de anafilaxia a dichos componentes):

Componentes del liposoma: fosfatidilcolina de soja hidrogenada, colesterol, diestearoil, fosfatidil glicerol, alfa-tocoferol. Otros componentes: sacarosa, succinato disódico hexahidratado, hidróxido sódico, ácido clorhídrico.

- **Estabilidad y compatibilidad:** conservar el vial liofilizado a temperatura de 2-8 °C, protegido de la luz. Diluida es estable 7 días a temperatura de 2-8 °C, protegida de la luz. Si se administra la anfotericina B liposómica a través de una vía colocada previamente, es necesario lavar la vía con SG 5% antes. No es compatible con soluciones salinas y no debe mezclarse con otros fármacos ni electrolitos.

### **Anfotericina B complejo lipídico:**

- **Excipientes** (evitar en caso de anafilaxia a dichos componentes): L-a-dimiristoilfosfatidilcolina (DMPC), L-a-dimiristoilfosfatidilglicerol (DMPG) (en forma de sales de sodio y amonio), cloruro de sodio, agua para inyección. Cada ml del vial contiene 3,6 mg (0,156 mmol) de sodio. Conservar el vial a temperatura de 2-8 °C, protegido de la luz.
- **Estabilidad y compatibilidad:** anfotericina B complejo lipídico diluido es estable 48 horas a temperatura de 2-8 °C, protegido de la luz. Si se administra el anfotericina B complejo lipídico a través de una vía colocada previamente, es necesario lavar la vía con SG 5% antes. No es compatible con soluciones salinas, y no debe mezclarse con otros fármacos ni electrolitos. No

existe presentación genérica.

## Anfotericina B desoxicolato:

- **Excipientes** (evitar en caso de anafilaxia a dichos componentes): desoxicolato sódico, sodio fosfato monobásico anhidro, hidróxido sódico, agua bidestilada.
- **Estabilidad y compatibilidad:** conservar el vial a temperatura de 2-8 °C, protegido de la luz. La suspensión para nebulizar es estable 14 días a temperatura de 2-8 °C, protegida de la luz. No es compatible con soluciones salinas y no debe mezclarse con otros fármacos ni electrolitos.
- **Presentaciones:** anfotericina B desoxicolato 6 mg, polvo liofilizado para nebulizar + vial de agua bidestilada 6 ml (fórmula magistral). Actualmente no está comercializada ninguna especialidad de anfotericina B desoxicolato. No existe presentación genérica.
- **Preparación para la administración nebulizada:** reconstituir el vial de anfotericina B desoxicolato con 6 ml de agua bidestilada (concentración de 1 mg/ml).

**Presentaciones comerciales:** las presentaciones disponibles en España pueden consultarse *online* en el Centro de Información de Medicamentos de la AEMPS (CIMA), <http://www.aemps.gob.es/cima>, y en <https://www.aeped.es/comite-medicamentos/pediamecum> en el enlace "Presentaciones" correspondiente a cada ficha.

## BIBLIOGRAFÍA

- Fichas técnicas del Centro de Información *online* de Medicamentos de la AEMPS-CIMA [base de datos en Internet]. Madrid, España: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) [consultado el 01/12/2020]. Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/lista.html>
- Administración de Medicamentos y Alimentos de Estados Unidos. Disponible en: [www.fda.gov/](http://www.fda.gov/)
- Agencia Europea del Medicamento. Disponible en: [www.ema.europa.eu/en](http://www.ema.europa.eu/en)
- American Pharmacists Association (ed.). Pediatric and Neonatal Dosage Handbook. 18.ª edición. Hudson (OH): Lexi Comp; 2010.
- Aronoff GR, Bennett WM, Berns JS, *et al.* Drug prescribing in renal failure. Doping guidelines for adults and children. 5.ª edición. Filadelfia: American College of Physicians; 2007.
- British Medical Association, Royal Pharmaceutical Society of Great Britain, Royal College of Paediatrics and Child Health and Neonatal and Paediatric Pharmacists Group. BNF for children 2008-2009. Basingstoke (UK): BMJ Group, Pharmaceutical Press and RCPCH; 2009.
- Mensa J. Guía terapéutica antimicrobiana. 19.ª edición. Barcelona: Molins del Rei; 2011.
- UpToDate (Pediatric drug information). [base de datos en Internet]. Waltham, MA: Wolters Kluwer Health Clinical Solutions 2012 [consultado el 01/12/2020]. Disponible en: [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com)
- Villa LF (ed.). Medimecum, guía de terapia farmacológica. 16.ª edición. España: Adis; 2011.

**Fecha de actualización:** diciembre de 2020.

**La información disponible en cada una de las fichas del Pediamécum ha sido revisada por el Comité de Medicamentos de la Asociación Española de Pediatría y se sustenta en la bibliografía citada. Estas fichas no deben sustituir en ningún caso a las aprobadas para cada medicamento por la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) o la Agencia Europea del Medicamento (EMA).**