



PERÚ

Ministerio
de Trabajo
y Promoción del Empleo

Seguro Social de Salud
EsSalud

INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E INVESTIGACIÓN – IETSI



**DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA
SANITARIA N.º 017-DETS-IETSI-2020**

**EFICACIA Y SEGURIDAD DE LAS TERAPIAS ANTIFÚNGICAS
INTRAVENOSAS PARA LA ASPERGILOSIS INVASIVA, EN PACIENTES
ADULTOS CON NEFROTOXICIDAD O INTOLERANCIA A LA
ANFOTERICINA B DEOXCOLATO Y ENFERMEDAD AGUDA O
PROGRESIVA (SEGUNDA LÍNEA DE TRATAMIENTO)**



**DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS - DETS
INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E
INVESTIGACIÓN - IETSI
SEGURO SOCIAL DE SALUD - ESSALUD**



Diciembre, 2020



IETSI INSTITUTO DE
EsSalud EVALUACIÓN DE
TECNOLOGÍAS EN
SALUD E
INVESTIGACIÓN

EQUIPO REDACTOR



1. Beatriz Paulina Ayala Quintanilla – Gerente, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias - IETSI - EsSalud.
2. Verónica Victoria Peralta Aguilar – Sub Gerente - Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias - IETSI - EsSalud.
3. José Alfredo Zavala Loayza – Director, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias - IETSI - EsSalud.
4. Paola Andrea Rivera Ramirez - Equipo Técnico Evaluador, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias – IETSI - EsSalud.

REVISOR CLÍNICO



- Gabriel Vidal Domínguez – Médico especialista en medicina interna, Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren - EsSalud.

CONFLICTO DE INTERÉS

Los miembros del equipo redactor y revisor clínico manifiestan no tener conflicto de interés de tipo financiero respecto a los productos farmacéuticos evaluados.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud – EsSalud.

CITACIÓN

IETSI - EsSalud. Eficacia y seguridad de las terapias antifúngicas intravenosas para la aspergilosis invasiva, en pacientes adultos con nefrotoxicidad o intolerancia a la anfotericina B deoxicolato y enfermedad aguda o progresiva (segunda línea de tratamiento). Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 017-DETS IETSI-2020. Lima, Perú. 2020.

LISTA DE SIGLAS Y ABREVIATURAS

AI	Aspergilosis invasiva
DGHO	Sociedad Alemana de Hematología y Oncología, por sus siglas en inglés
DIGEMID	Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas del Perú
EA	Eventos adversos
ECA	Ensayo clínico controlado aleatorizado
ECIL	Conferencia Europea sobre Infecciones en Leucemia
EMA	European Medicines Agency
ETS	Evaluación de tecnología sanitaria
FDA	U.S. Food and Drug Administration
GPC	Guía de práctica clínica
IDSA	Sociedad de Enfermedades Infecciosas de América, por sus siglas en inglés
IETSI	Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación
L-AmB	Anfotericina B liposomal
SEIMC	Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica



CONTENIDO

I.	RESUMEN EJECUTIVO.....	5
II.	INTRODUCCIÓN.....	7
	A. ANTECEDENTES.....	7
	B. ASPECTOS GENERALES	8
	C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS: TERAPIAS ANTIFÚNGICAS INTRAVENOSAS	9
III.	METODOLOGÍA.....	17
	A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA	17
	B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA	17
	C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD	18
IV.	RESULTADOS.....	19
	A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA	20
	B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA.....	21
	i. Guías de práctica clínica.....	21
V.	DISCUSIÓN.....	34
VI.	CONCLUSIONES.....	39
VII.	RECOMENDACIONES.....	40
VIII.	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	41
IX.	MATERIAL SUPLEMENTARIO	45



I. RESUMEN EJECUTIVO



- La aspergilosis invasiva (AI) es una infección fúngica altamente letal en hospedadores inmunodeprimidos. Se estima que la tasa de mortalidad es de aproximadamente 30 a 80 %.
- La anfotericina B deoxicolato es el agente antifúngico (intravenoso) con mayor experiencia de uso para tratar la AI; sin embargo, se asocia con importantes toxicidades que limitan su uso, principalmente la nefrotoxicidad.
- En EsSalud, los pacientes con AI, nefrotoxicidad o intolerancia a anfotericina B deoxicolato y enfermedad aguda, disponen de caspofungina. Sin embargo, el IETSI recibió una solicitud de uso de isavuconazol intravenoso bajo la argumentación de que este fármaco representa la mejor opción terapéutica para este tipo de pacientes, basado en un mejor perfil de eficacia y seguridad. Considerando que, además del isavuconazol, existen otras alternativas antifúngicas intravenosas indicadas para este tipo de pacientes, algunas de las cuales tienen experiencia de uso en EsSalud, el equipo evaluador del IETSI optó por re-evaluar el problema de decisión y realizar una evaluación de múltiples tecnologías sanitarias con el fin de identificar la opción de tratamiento más efectiva, segura y costo-efectiva para la población de interés.
- Así, el presente dictamen preliminar tuvo como objetivo evaluar la mejor evidencia sobre la eficacia y seguridad de las terapias antifúngicas intravenosas para la aspergilosis invasiva, en pacientes adultos con nefrotoxicidad o intolerancia a la anfotericina B deoxicolato y enfermedad aguda o progresiva (segunda línea de tratamiento). Las intervenciones de interés fueron isavuconazol intravenoso, voriconazol intravenoso y anfotericina B liposomal (L-AmB) (intravenosa), y el comparador de interés fue la caspofungina. Los desenlaces de interés fueron la respuesta clínica, microbiológica y radiológica, la sobrevida global, la mortalidad, la calidad de vida y los eventos adversos.
- A través de una búsqueda exhaustiva de literatura, se identificaron cuatro guías de práctica clínica (GPC) elaboradas por la Sociedad Alemana de Hematología y Oncología (DGHO, por sus siglas en inglés), la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC, por sus siglas en inglés), la Conferencia Europea sobre Infecciones en Leucemia (ECIL, por sus siglas en inglés) y la Sociedad de Enfermedades Infecciosas de América (IDSA, por sus siglas en inglés) que brindaron recomendaciones en relación a las terapias de rescate (es decir, regímenes administrados cuando hay progresión o intolerancia a otras terapias antifúngicas). No se identificaron ensayos clínicos aleatorizados (ECA) o



estudios observacionales que compararan la eficacia y/o seguridad de caspofungina en comparación a otros antifúngicos de interés en pacientes con AI en un contexto de intolerancia o nefrotoxicidad al tratamiento antifúngico convencional.



- Basado en las recomendaciones de las GPC identificadas y en la evidencia que sustenta dichas recomendaciones, no es posible determinar la superioridad de isavuconazol, voriconazol o L-AmB sobre caspofungina en pacientes adultos con AI, nefrotoxicidad o intolerancia a anfotericina B deoxicolato y enfermedad aguda o progresiva, en términos de eficacia clínica. Sin embargo, la evidencia disponible sobre la seguridad de los antifúngicos de interés muestra que la caspofungina es el medicamento mejor tolerado y con menor tasa de discontinuación debido a eventos adversos que el resto de antifúngicos sistémicos, por lo que se considera que este medicamento es el más adecuado para tratar a la población de interés.



- Algunos aspectos adicionales que sustentan la preferencia de uso de caspofungina sobre el resto de antifúngicos es que, *i*) en el contexto clínico de interés de intolerancia previa, las GPC recomiendan el cambio a otra clase de antifúngicos, por lo que optar por una formulación de anfotericina B, como L-AmB, que comparte una alta tasa de nefrotoxicidad al igual que la anfotericina B deoxicolato, no sería lo apropiado; *ii*) los azoles de interés, voriconazol e isavuconazol, a diferencia de caspofungina, tienen evidencia limitada para el contexto de terapia de rescate o intolerancia, y la generalización de la información procedente del contexto de primera línea no es pertinente, principalmente porque los estudios excluyeron a los pacientes con nefrotoxicidad o insuficiencia renal; *iii*) según la información de precios de EsSalud y/o DIGEMID, se estima que el costo del tratamiento mensual por paciente con isavuconazol supera en cinco veces el costo con caspofungina, el costo con L-AmB supera en 12 a 28 veces el costo con caspofungina, y el costo con voriconazol intravenoso, dependiendo de la marca del producto, puede exceder 17 veces el costo con caspofungina. En ese sentido, el IETSI toma esto como un perfil de costo-oportunidad que no es posible asumir como favorable para cumplir el objetivo de EsSalud de maximizar los beneficios que otorga a los asegurados con los recursos con los que cuenta. Esto es importante porque financiar una tecnología que no ha probado ser más eficaz o segura que la alternativa actualmente disponible se traduciría en un gasto que hasta el momento no es posible justificar técnicamente.



- Por lo expuesto, el IETSI no aprueba el uso de isavuconazol intravenoso, voriconazol intravenoso y anfotericina B liposomal (intravenosa) en pacientes adultos con aspergilosis invasiva, nefrotoxicidad o intolerancia a la anfotericina B deoxicolato y enfermedad aguda o progresiva.

II. INTRODUCCIÓN

A. ANTECEDENTES

El presente dictamen preliminar expone la evaluación de la eficacia y seguridad de las terapias antifúngicas intravenosas para la aspergilosis invasiva, en pacientes adultos con nefrotoxicidad o intolerancia a la anfotericina B deoxicolato y enfermedad aguda o progresiva. Esta evaluación surge a raíz de la solicitud del médico especialista en infectología, Ronald Nilton Guzmán Ramos, del Servicio de Infectología del Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren de la Red Prestacional Sabogal quien, siguiendo la Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016, envió al IETSI, la solicitud de uso del producto farmacéutico isavuconazol intravenoso, no incluido en el Petitorio Farmacológico de EsSalud, según la siguiente pregunta PICO:

Tabla 1. Pregunta PICO inicial de la Red Prestacional Sabogal

P	Paciente con leucemia promielocítica aguda neutropénico + aspergilosis pulmonar invasiva + falla renal aguda
I	Isavuconazol
C	Ninguno
O	Sobrevida Cura clínica y microbiológica Menor toxicidad Menores interacciones farmacológicas Disminución de tiempo de estancia hospitalaria

PICO (acrónimo de P=población, I=intervención, C=comparador y O=outcome o desenlace)

Con el objetivo de hacer precisiones respecto a los componentes de la pregunta PICO, se realizaron las consultas correspondientes vía correo electrónico al médico especialista en medicina interna Gabriel Vidal Domínguez del Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren de EsSalud. Considerando que, además de isavuconazol, existen otras alternativas antifúngicas intravenosas indicadas para este tipo de pacientes, algunas de las cuales cuentan con experiencia de uso en EsSalud, el equipo evaluador del IETSI optó por re-evaluar el problema de decisión y realizar una evaluación de múltiples tecnologías sanitarias con el fin de identificar la opción de tratamiento más eficaz y segura para la población de interés. De este modo, se estableció como pregunta PICO final la siguiente:



Tabla 2. Pregunta PICO validada con especialista

P	Pacientes adultos con diagnóstico de aspergilosis invasiva, nefrotoxicidad* o intolerancia** a anfotericina B deoxicolato y enfermedad aguda o progresiva***. †
I	Isavuconazol intravenoso Voriconazol intravenoso L-AmB (intravenosa)
C	Caspofungina (intravenosa)
O	Respuesta clínica, microbiológica y radiológica Sobrevida global o mortalidad Calidad de vida Eventos adversos

Nota: Voriconazol intravenoso y L-AmB se consideraron como intervenciones en la evaluación, debido a la experiencia de uso de estos fármacos y/o moléculas para tratar la AI en la institución.

*Definido como el incremento de dos veces el valor de la creatinina sérica en referencia a los valores basales del paciente, según la clasificación RIFLE (estadio: injuria renal) (Bellomo et al. 2004).

Toxicidad clínicamente significativa que resulta en la discontinuación del tratamiento. *Con base en evidencia radiológica o empeoramiento clínico.

Considerando que los contextos de rescate (falta de respuesta a una terapia previa debido a la resistencia o intolerancia al fármaco (Patterson et al. 2016)) incluyen a la población de interés, en la presente evaluación se revisaron las recomendaciones de uso de antifúngicos en contextos de rescate y los estudios que sustentaron dichas recomendaciones con el fin de dilucidar el motivo de la falta de respuesta a la terapia previa, es decir, si fue por nefrotoxicidad o intolerancia previa a terapias fúngicas convencionales, como la anfotericina b deoxicolato.

B. ASPECTOS GENERALES

Los aspectos generales de la aspergilosis invasiva (AI) han sido descritos al detalle en el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 005-DETS-IETSI-2020. Brevemente, la AI es una infección fúngica altamente letal en hospedadores inmunodeprimidos. Se estima que la tasa de mortalidad es de aproximadamente 30 a 80% (Bongomin et al. 2017). La neutropenia y el uso de glucocorticoides son los factores predisponentes más comunes (Patterson 2020).

El manejo óptimo de la AI implica el diagnóstico temprano y el inicio temprano de la terapia antifúngica. La cirugía y la reducción de la inmunosupresión son componentes adyuvantes importantes del tratamiento en pacientes seleccionados (Patterson 2020). La terapia





antifúngica intravenosa es altamente recomendada en pacientes con enfermedad aguda (progresiva), ya que la administración del fármaco es segura (Stevens et al. 2000). La anfotericina B deoxicolato o convencional es el agente antifúngico (intravenoso) con mayor experiencia de uso (desde la década de 1950) para tratar la AI; sin embargo, se asocia con importantes toxicidades que limitan su uso, principalmente la nefrotoxicidad. Se estima que el 33 % de los pacientes tratados con anfotericina B deoxicolato experimentan nefrotoxicidad y que el 5 % discontinúa el tratamiento debido a la nefrotoxicidad (Girois et al. 2006). Al respecto, se han desarrollado otros agentes antifúngicos sistémicos para mejorar la tolerabilidad mientras se mantiene el perfil de eficacia de la anfotericina B convencional. Así, en pacientes con AI, que han demostrado intolerancia a la anfotericina B convencional, otras opciones de terapia antifúngica intravenosa incluyen: formulaciones lipídicas de anfotericina B (L-AmB y complejo lipídico de anfotericina B), azoles (isavuconazol y voriconazol) y equinocandinas (caspofungina).



En EsSalud, los pacientes con AI, nefrotoxicidad o intolerancia a anfotericina B deoxicolato y enfermedad aguda, disponen de caspofungina (intravenosa, 50 y 70 mg, indicado para la terapia de rescate de la AI, es decir, cuando hay falta de respuesta a una terapia previa debido a la resistencia o intolerancia al fármaco). Sin embargo, existen otras alternativas antifúngicas intravenosas indicadas para este tipo de pacientes, algunas de las cuales tienen experiencia de uso en EsSalud. En ese sentido, el equipo evaluador del IETSI llevó a cabo una evaluación de múltiples tecnologías sanitarias con el fin de identificar la opción de tratamiento más efectiva y segura para la población de interés.

El objetivo del presente dictamen preliminar fue evaluar la eficacia y seguridad de las terapias antifúngicas intravenosas para la aspergilosis invasiva, en pacientes adultos con nefrotoxicidad o intolerancia a la anfotericina B deoxicolato y enfermedad aguda o progresiva (con base en evidencia radiológica o empeoramiento clínico). Las intervenciones de interés fueron: isavuconazol intravenoso, voriconazol intravenoso y L-AmB intravenosa. El comparador de interés fue caspofungina.



C. TECNOLOGÍAS SANITARIAS DE INTERÉS: TERAPIAS ANTIFÚNGICAS INTRAVENOSAS

Isavuconazol intravenoso

Isavuconazol es un antimicótico de uso sistémico que inhibe la síntesis de ergosterol (un componente principal de la membrana celular fúngica) mediante la inhibición de la enzima dependiente del citocromo P450 lanosterol 14-alfa-desmetilasa, responsable de la conversión de lanosterol en ergosterol. Esto da como resultado: acumulación de los precursores de esteroides metilados y reducción del ergosterol en el interior de la

membrana celular; debilitando así la estructura y función de la membrana celular del hongo (U.S. Food and Drug Administration 2020).



Isavuconazol se encuentra disponible en viales con polvo liofilizado que contiene 372 mg de sulfato de isavuconazonio (equivalente a 200 mg de isavuconazol) para administración intravenosa. Su nombre comercial es Cresemba y la compañía fabricante es Astellas Pharma US, Inc.

Isavuconazol ha sido autorizado a nivel internacional, por la U.S. *Food and Drug Administration* (FDA) y la *European Medicines Agency* (EMA), y a nivel nacional, por la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas del Perú (DIGEMID), para su uso en pacientes adultos con AI (U.S. Food and Drug Administration 2020; European Medicines Agency 2020; DIGEMID - MINSa 2020c; DIGEMID - MINSa 2020a). Este medicamento no se encuentra incluido en el Petitorio Farmacológico de EsSalud (IETSI-EsSalud 2020).

Según la información de etiqueta, la dosis de carga recomendada es de 372 mg de sulfato de isavuconazonio cada 8 horas por 6 dosis (48 horas) y la dosis de mantenimiento de 372 mg de sulfato de isavuconazonio una vez al día comenzando 12 a 24 horas después de la última dosis de carga. No es necesario el ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal, incluyendo a los pacientes con nefropatía terminal. Las reacciones adversas más frecuentes (incidencia $\geq 10\%$) son: náuseas, vómitos, diarrea, dolor de cabeza, pruebas de química hepática elevadas, hipokalemia, estreñimiento, disnea, tos, edema periférico y dolor de espalda. Dado que se han reportado reacciones hepáticas serias, se recomienda que se realicen pruebas de función hepática al inicio y durante el curso de la terapia con isavuconazol. Las contraindicaciones de uso incluyen la coadministración con inhibidores e inductores potentes del CYP3A4 (U.S. Food and Drug Administration 2020; DIGEMID - MINSa 2020a).

En Perú, isavuconazol intravenoso (Cresemba 200 mg) tiene registro sanitario vigente (EE06060), con fecha de vencimiento 07 de junio de 2023 y el titular es Biotoscana Farma de Perú S.A.C (DIGEMID - MINSa 2020c).

Voriconazol intravenoso

Voriconazol es un agente antifúngico triazólico. El mecanismo de acción principal de voriconazol es la inhibición de la desmetilación del 14 alfa-lanosterol mediado por el citocromo P-450 fúngico, que constituye un paso esencial en la biosíntesis de ergosterol fúngico. La acumulación de 14 alfa-metil esteroides se correlaciona con la subsiguiente pérdida de ergosterol en la membrana celular fúngica y puede ser responsable de la actividad antifúngica de voriconazol (European Medicines Agency 2020).

DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N.º 017-DETS-IETSI-2020
EFICACIA Y SEGURIDAD DE LAS TERAPIAS ANTIFÚNGICAS INTRAVENOSAS PARA LA ASPERGILOSIS INVASIVA, EN PACIENTES ADULTOS
CON NEFROTOXICIDAD O INTOLERANCIA A LA ANFOTERICINA B DEOXICOLATO Y ENFERMEDAD AGUDA O PROGRESIVA (SEGUNDA
LÍNEA DE TRATAMIENTO)



Voriconazol se encuentra disponible en viales con polvo liofilizado que contiene 200 mg de voriconazol para administración intravenosa. Algunos de sus nombres comerciales a nivel internacional son: Vfend, Vodask, Vonaz, Vopregin, Voramol, Vorcum, Voricon, Vorifull, Vorigrand, Vorik, Vorix, Vornal y Vttack.

Voriconazol intravenoso ha sido autorizado a nivel internacional, por la FDA y la EMA, y a nivel nacional, por la DIGEMID, para su uso en pacientes con aspergilosis invasiva (U.S. Food and Drug Administration 2020; European Medicines Agency 2020; DIGEMID - MINSALUD 2020c; DIGEMID - MINSALUD 2020a). La presentación intravenosa de voriconazol no se encuentra incluida en el Petitorio Farmacológico de EsSalud (IETSI-EsSalud 2020).



Según la información de etiqueta, la dosis de carga recomendada es de 6 mg/kg cada 12 horas por las primeras 24 horas y la dosis de mantenimiento de 4 mg/kg dos veces al día tras las 24 horas. Las reacciones adversas más frecuentes (incidencia $\geq 2\%$) son: alteraciones visuales, fiebre, náuseas, erupción cutánea, vómitos, escalofríos, dolor de cabeza, pruebas de función hepática anormales, taquicardia y alucinaciones. Se recomienda evitar la administración intravenosa en pacientes adultos con insuficiencia renal de moderada a grave (aclaramiento de creatinina <50 ml / min), ya que se produce acumulación del excipiente SBECD. Además, dado que se han reportado reacciones hepáticas serias, se recomienda que se realicen pruebas de función hepática al inicio y durante el curso de la terapia con voriconazol. Las contraindicaciones de uso incluyen la coadministración con sustratos del CYP3A4, terfenadina, astemizol, cisaprida, pimozida o quinidina, ya que el incremento de las concentraciones plasmáticas de estos fármacos puede conducir a la prolongación del intervalo QTc (U.S. Food and Drug Administration 2020; DIGEMID - MINSALUD 2020a).

En la tabla 3 se muestran los registros sanitarios vigentes de voriconazol intravenoso autorizados por la DIGEMID (DIGEMID - MINSALUD 2020c).



Tabla 3. Registros sanitarios vigentes de voriconazol intravenoso autorizados por la DIGEMID.

Nº	Registro sanitario	Nombre	Forma farmacéutica	Titular	Fecha de vencimiento
1	EE00533	Vfend 200 mg	Polvo para solución inyectable	Pfizer S.A.	25/11/2024
2	EE01657	Vorzole 200 mg	Polvo liofilizado para solución inyectable	Nordic pharmaceutical company S.A.C.	19/8/2020 (*)
3	EE05644	Veac 200 mg	Polvo para solución para perfusión	Eurofarma peru S.A.C.	25/1/2023

DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N.º 017-DETS-IETSI-2020
EFICACIA Y SEGURIDAD DE LAS TERAPIAS ANTIFÚNGICAS INTRAVENOSAS PARA LA ASPERGILOSIS INVASIVA, EN PACIENTES ADULTOS
CON NEFROTOXICIDAD O INTOLERANCIA A LA ANFOTERICINA B DEOXICOLATO Y ENFERMEDAD AGUDA O PROGRESIVA (SEGUNDA
LÍNEA DE TRATAMIENTO)



4	EE05697	Zolyvor 200 mg	Polvo para solución inyectable	Oq pharma S.A.C.	6/2/2023
5	EE05777	Voriz 200 mg	Polvo para solución para perfusión	Seven pharma S.A.C	7/3/2023
6	EE06317	Vonaz 200 mg	Polvo para solución para perfusión	Q pharma sociedad anonima cerrada	29/8/2023
7	EE06739	Naxole 200 mg	Polvo para solución para perfusión	Farmaceutica continental E.I.R.L.	14/12/2023
8	EE07403	Votriax 200 mg	Polvo para solución para perfusión	Farmindustria S.A.	30/5/2024
9	EE07650	Voriole IV 200 mg	Polvo para solución para perfusión	Msn labs peru S.A.C.	5/8/2024
10	EE07847	Voriconazol 200 mg	Polvo para solución para perfusión	Sanderson S.A.(peru)	27/9/2024
11	EE08297	Voriconazol 200 mg	Polvo para solución para perfusión	Seven pharma S.A.C.	14/12/2024



(*) La vigencia del Registro Sanitario de este producto, se tendrá por prorrogado hasta el pronunciamiento de la Autoridad Sanitaria, respecto a la solicitud de Reinscripción presentada (Segunda Disposición Complementaria Transitoria del Decreto Supremo N° 016-2011-SA y Primera Disposición Complementaria Transitoria del Decreto Supremo N° 016-2013-SA). Fuente: Registro Sanitario de Productos Farmacéuticos – DIGEMID 2020. Disponible en: <http://www.digemid.minsa.gob.pe/ProductosFarmaceuticos/principal/pages/Default.aspx>

L-AmB

Anfotericina B, el ingrediente activo de L-AmB, es un antibiótico antifúngico poliélico macrocíclico producido por el *Streptomyces nodosus*. La anfotericina B es fungistática o fungicida según la concentración que se alcance en los líquidos corporales y la sensibilidad del hongo. Se cree la molécula actúa uniendo los esteroides presentes en la membrana celular fúngica, lo que provoca una variación en la permeabilidad de la membrana y permite la filtración de distintos iones monovalentes dando como resultado la muerte celular. Si bien la anfotericina B tiene una mayor afinidad por el componente de ergosterol de la membrana de la célula fúngica, también puede unirse al componente de colesterol de la célula de mamífero que conduce a la citotoxicidad. La parte lipófila de la anfotericina permite que la molécula se integre en la bicapa lipídica de los liposomas (U.S. Food and Drug Administration 2020; DIGEMID - MINSA 2020a).

L-AmB se encuentra disponible en viales con polvo liofilizado que contiene 50 mg de anfotericina B encapsulada en liposomas para administración intravenosa. Algunos de sus



DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N.º 017-DETS-IETSI-2020
EFICACIA Y SEGURIDAD DE LAS TERAPIAS ANTIFÚNGICAS INTRAVENOSAS PARA LA ASPERGILOSIS INVASIVA, EN PACIENTES ADULTOS
CON NEFROTOXICIDAD O INTOLERANCIA A LA ANFOTERICINA B DEOXCICOLATO Y ENFERMEDAD AGUDA O PROGRESIVA (SEGUNDA
LÍNEA DE TRATAMIENTO)



nombres comerciales a nivel internacional son AmBisome, Amfostat, Amphotec, Fengkesong y Amphonex.

L-AmB ha sido autorizado a nivel internacional, por la FDA para el tratamiento de pacientes con infecciones por especies de *Aspergillus* refractarias a la anfotericina B deoxicolato, o en quienes la insuficiencia renal o la toxicidad inaceptable impiden el uso de anfotericina B deoxicolato (U.S. Food and Drug Administration 2020), y a nivel nacional, por la DIGEMID para el tratamiento de micosis sistémicas y/o profundas graves (DIGEMID - MINSa 2020c; DIGEMID - MINSa 2020a). Este medicamento no se encuentra incluido en el Petitorio Farmacológico de EsSalud (IETSI-EsSalud 2020), pero ha sido aprobado por el IETSI para su uso como tercera línea de tratamiento en pacientes con AI e intolerancia a voriconazol y anfotericina B deoxicolato (Dictamen preliminar de evaluación de tecnología sanitaria N° 028-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2017).



Según la información de etiqueta, la dosis inicial recomendada para la AI es de 3 a 5 mg/kg/día. Las reacciones adversas más frecuentes (incidencia ≥ 20 %) son: erupción, hiperglucemia, hipokalemia, hipomagnesemia, diarrea, náuseas, vómitos, anemia, aumento de la fosfatasa alcalina, aumento del nitrógeno ureico en sangre, escalofríos, insomnio, aumento de la creatinina y disnea. L-AmB ha sido administrada en ensayos clínicos a un gran número de pacientes con insuficiencia renal preexistente, en dosis iniciales que varían de 1 a 3 mg/kg/día, y no ha sido necesario ajustar la dosis ni la frecuencia de administración. Si se produce una reacción anafiláctica seria, se recomienda discontinuar inmediatamente la perfusión. L-AmB no tiene más contraindicaciones que la hipersensibilidad al principio activo (U.S. Food and Drug Administration 2020).



En la Tabla 4 se muestran los registros sanitarios vigentes de L-AmB autorizados por la DIGEMID (DIGEMID - MINSa 2020c).

Tabla 4. Registros sanitarios vigentes de L-AmB por la DIGEMID.

Nº	Registro sanitario	Nombre	Forma farmacéutica	Titular	Fecha de vencimiento
1	EE06393	Ambisome 50 mg	Polvo para solución para perfusión	Biotoscana farma de peru S.A.C.	24/9/2023
2	EE05171	Amphonex 50 mg	Polvo para solución para perfusión	Pharmaris peru S.A.C.	4/8/2022

Caspofungina

El acetato de caspofungina es un compuesto lipopeptídico semisintético (equinocandina) sintetizado a partir de un producto de fermentación de *Glarea lozoyensis*. El acetato de caspofungina inhibe la síntesis de beta (1,3)-D-glucano, un componente esencial de la

DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N.º 017-DETS-IETSI-2020
EFICACIA Y SEGURIDAD DE LAS TERAPIAS ANTIFÚNGICAS INTRAVENOSAS PARA LA ASPERGILOSIS INVASIVA, EN PACIENTES ADULTOS
CON NEFROTOXICIDAD O INTOLERANCIA A LA ANFOTERICINA B DEOXICOLATO Y ENFERMEDAD AGUDA O PROGRESIVA (SEGUNDA
LÍNEA DE TRATAMIENTO)

pared celular de muchas levaduras y hongos filamentosos. El beta (1,3)-D-glucano no está presente en las células de los mamíferos (European Medicines Agency 2020).

Caspofungina se encuentra disponible en viales con polvo liofilizado que contiene 50 y 70 mg de caspofungina (como acetato) para administración intravenosa (U.S. Food and Drug Administration 2020). Algunos de sus nombres comerciales a nivel internacional son Cancidas, Dalvocans y Mymicyas.

La caspofungina ha sido autorizada a nivel internacional, por la FDA y la EMA, y a nivel nacional, por la DIGEMID, para el tratamiento de la AI en pacientes que son refractarios o intolerantes a otras terapias (U.S. Food and Drug Administration 2020; European Medicines Agency 2020; DIGEMID - MINSAL 2020c; DIGEMID - MINSAL 2020a). Este medicamento se encuentra incluido en el Petitorio Farmacológico de EsSalud para su uso como terapia de rescate (es decir, cuando hay progresión o intolerancia a otras terapias) (IETSI-EsSalud 2020).

Según la información de etiqueta, la dosis de carga recomendada es de 70 mg en el día 1 y la dosis de mantenimiento de 50 mg una vez al día a partir de entonces. No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal. Las reacciones adversas más frecuentes (incidencia $\geq 10\%$) son diarrea, pirexia, aumento de ALT/AST, aumento de la fosfatasa alcalina en sangre y disminución del potasio en sangre. Si se produce una reacción anafiláctica, se recomienda discontinuar inmediatamente la perfusión. La caspofungina no tiene más contraindicaciones que la hipersensibilidad al principio activo (U.S. Food and Drug Administration 2020).

En la Tabla 5 se muestran los registros sanitarios vigentes de caspofungina autorizados por la DIGEMID (DIGEMID - MINSAL 2020c).

Tabla 5. Registros sanitarios vigentes de caspofungina autorizados por la DIGEMID.

Nº	Registro sanitario	Nombre	Forma farmacéutica	Titular	Fecha de vencimiento
1	E22800	Cancidas® 50 mg	Polvo para infusión	Merck sharp & dohme peru S.R.L.	21/6/2022
2	E22801	Cancidas 70 mg	Polvo para infusión	Merck sharp & dohme peru S.R.L.	21/6/2017 (*)
3	EE04362	Casfucid 50 mg	Polvo para concentrado para solución para perfusión	Pharmaceutical distoloza S.A.	7/10/2021
4	EE04705	Caspovitaes 50 mg	Polvo para concentrado para solución para perfusión	Galenicum health peru S.A.C.	1/2/2022

DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N.º 017-DETS-IETSI-2020
EFICACIA Y SEGURIDAD DE LAS TERAPIAS ANTIFÚNGICAS INTRAVENOSAS PARA LA ASPERGILOSIS INVASIVA, EN PACIENTES ADULTOS
CON NEFROTOXICIDAD O INTOLERANCIA A LA ANFOTERICINA B DEOXICOLATO Y ENFERMEDAD AGUDA O PROGRESIVA (SEGUNDA
LÍNEA DE TRATAMIENTO)



5	EE04708	Caspovitae 70 mg	Polvo para concentrado para solución para perfusión	Galenicum health peru S.A.C.	1/2/2022
6	EE05242	Driken 50mg	Polvo para concentrado para solución para perfusión	Distribuidora drogueria sagitario S.R.L.	31/8/2022
7	EE05296	Caspopharm 50 mg	Polvo para solución inyectable	Oq pharma S.A.C.	20/9/2022
8	EE05297	Caspopharm 70 mg	Polvo para concentrado para solución para perfusión	Oq pharma S.A.C.	21/9/2022
9	EE05329	Driken 70 mg	Polvo para concentrado para solución para perfusión	Distribuidora drogueria sagitario S.R.L.	28/9/2022
10	EE05569	Funcasp 70 mg	Polvo para concentrado para solución para perfusión	Q pharma S.A.C.	26/12/2022
11	EE05571	Funcasp 50 mg	Polvo para concentrado para solución para perfusión	Q pharma S.A.C.	26/12/2022
12	EE07417	Caspofun 70 mg	Polvo para concentrado para solución para perfusión	Nordic pharmaceutical company S.A.C.	31/5/2024
13	EE07426	Caspofun 50 mg	Polvo para concentrado para solución para perfusión	Nordic pharmaceutical company S.A.C.	4/6/2024
14	EE08742	Cancidas® 50 mg	Polvo para infusión	Merck sharp & dohme peru S.R.L.	21/6/2022



(*) La vigencia del Registro Sanitario de este producto, se tendrá por prorrogado hasta el pronunciamiento de la Autoridad Sanitaria, respecto a la solicitud de Reinscripción presentada (Segunda Disposición Complementaria Transitoria del Decreto Supremo N° 016-2011-SA y Primera Disposición Complementaria Transitoria del Decreto Supremo N° 016-2013-SA). Fuente: Registro Sanitario de Productos Farmacéuticos – DIGEMID 2020. Disponible en: <http://www.digemid.minsa.gob.pe/ProductosFarmaceuticos/principal/pages/Default.aspx>

Costos de adquisición de los antifúngicos intravenosos

En la Tabla 6 se muestran los costos estimados del tratamiento de la AI con los antifúngicos intravenosos de interés. Se consideró un paciente de 70 kg. Para los cálculos se tuvieron en cuenta los excedentes de los medicamentos por dosis utilizada.

Tabla 6. Costos comparativos de los antifúngicos intravenosos de interés.

Medicamento	Costo/unidad (S/)	Posología de terapia	Costo por 28 días (S/)
CRESEMBA (Isavuconazol) 200 mg	1155.23 ^a	200 mg cada 8 horas por 6 dosis (2 días), seguido de 200 mg una vez al día.	36,967.36 (32 viales)
VFEND (Voriconazol) 200 mg	609.85 - 740.52 ^a	6 mg/kg cada 12 horas por 2 días, seguido de 4 mg/kg dos veces al día.	70,742.60 – 85,900.32 (116 viales)
VORZOLE (Voriconazol) 200 mg	6.92 – 7.51 ^a		802.72 – 871.16 (116 viales)
VEAC (Voriconazol) 200 mg	32.56 ^a		3,776.96 (116 viales)
ZOLYVOR (Voriconazol) 200 mg	350.13 – 983.54 ^a		40,615.08 – 114,090.64 (116 viales)
VORIZ (Voriconazol) 200 mg	163.04 ^a		18,912.64 (116 viales)
AMBISOME (L-AmB) 50 mg	665.25 – 982.94 ^a	3 a 5 mg/kg/día ^c	130,389.00 – 192,656.24 (196 viales)
AMPHONEX (L-AmB) 50 mg	412 ^b		80,752.00 (196 viales)
Caspofungina 50 mg	235.00 ^b	70 mg en el día 1, después 50 mg una vez al día	6,895.00 (1 vial de 70 mg y 27 viales de 50 mg)
Caspofungina 70 mg	550.00 ^b		

Fuente: ^a Observatorio de Productos Farmacéuticos de la DIGEMID (fecha de acceso: 06 de octubre de 2020) (DIGEMID - MINSa 2020b). ^b Sistema Informático SAP - EsSalud, 2020 (Sistema SAP - EsSalud 2020). Medicamento comprado por EsSalud en el último año. ^c La dosis utilizada para el cálculo de los costos fue la de 5 mg/kg/día.



III. METODOLOGÍA

A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Se realizó una búsqueda sistemática de literatura con el objetivo de identificar evidencia sobre la eficacia y seguridad de las terapias antifúngicas intravenosas para la aspergilosis invasiva, en pacientes adultos con nefrotoxicidad o intolerancia a la anfotericina B deoxicolato y enfermedad aguda o progresiva. Se utilizaron las bases de datos PubMed, *Cochrane Library* y LILACS, priorizándose la evidencia proveniente de ensayos clínicos controlados aleatorizados.

Asimismo, se realizó una búsqueda dentro de bases de datos pertenecientes a grupos que realizan evaluación de tecnologías sanitarias (ETS) y guías de práctica clínica (GPC), incluyendo el Healthcare Improvement Scotland, el National Institute for Health and Care Excellence (NICE), la Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), la Haute Autorité de Santé (HAS), el Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), además de la Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas (BRISA) y páginas web de sociedades especializadas en aspergilosis como American Thoracic Society (ATS), Infectious Diseases Society of America (IDSA), European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) y European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL). Se hizo una búsqueda adicional en la página web del Registro administrado por la Biblioteca Nacional de Medicina de los Estados Unidos (<https://clinicaltrials.gov/>) e *International Clinical Trial Registry Platform* (ICTRP) (<https://apps.who.int/trialsearch/>), para poder identificar ensayos clínicos en curso o que no hayan sido publicados para, de este modo, disminuir el riesgo de sesgo de publicación.

B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA

Para que la búsqueda de información pueda ser empleada para responder a la pregunta PICO se utilizaron estrategias de búsqueda que incluyeron términos relacionados a la población de interés, la intervención, y el comparador. Se emplearon términos MeSH¹ y términos libre junto con operadores booleanos acordes a cada una de las bases de datos elegidas para la búsqueda. Con la estrategia de búsqueda diseñada para *PubMed*, se generaron alertas diarias vía correo electrónico con el objetivo de identificar estudios publicados luego del 09 de octubre de 2020.

¹ Término MeSH (acrónimo de *Medical Subject Headings*): es el nombre de un amplio vocabulario terminológico controlado para publicaciones de artículos y libros de ciencia.

Las estrategias de búsquedas junto con los resultados obtenidos se encuentran en las Tabla 1, 2 y 3 del Material Suplementario.



C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD

La búsqueda bibliográfica se limitó a GPC, ETS, revisiones sistemáticas con meta-análisis, y ECA que hayan evaluado la pregunta PICO de interés del presente dictamen. Ante la ausencia de ECA, también se buscaron estudios observacionales comparativos. La búsqueda se limitó a estudios en inglés y español. Se excluyeron las series de casos, los reportes de casos, las cartas al editor, los comentarios, las editoriales, los resúmenes de congresos y los estudios in vitro.



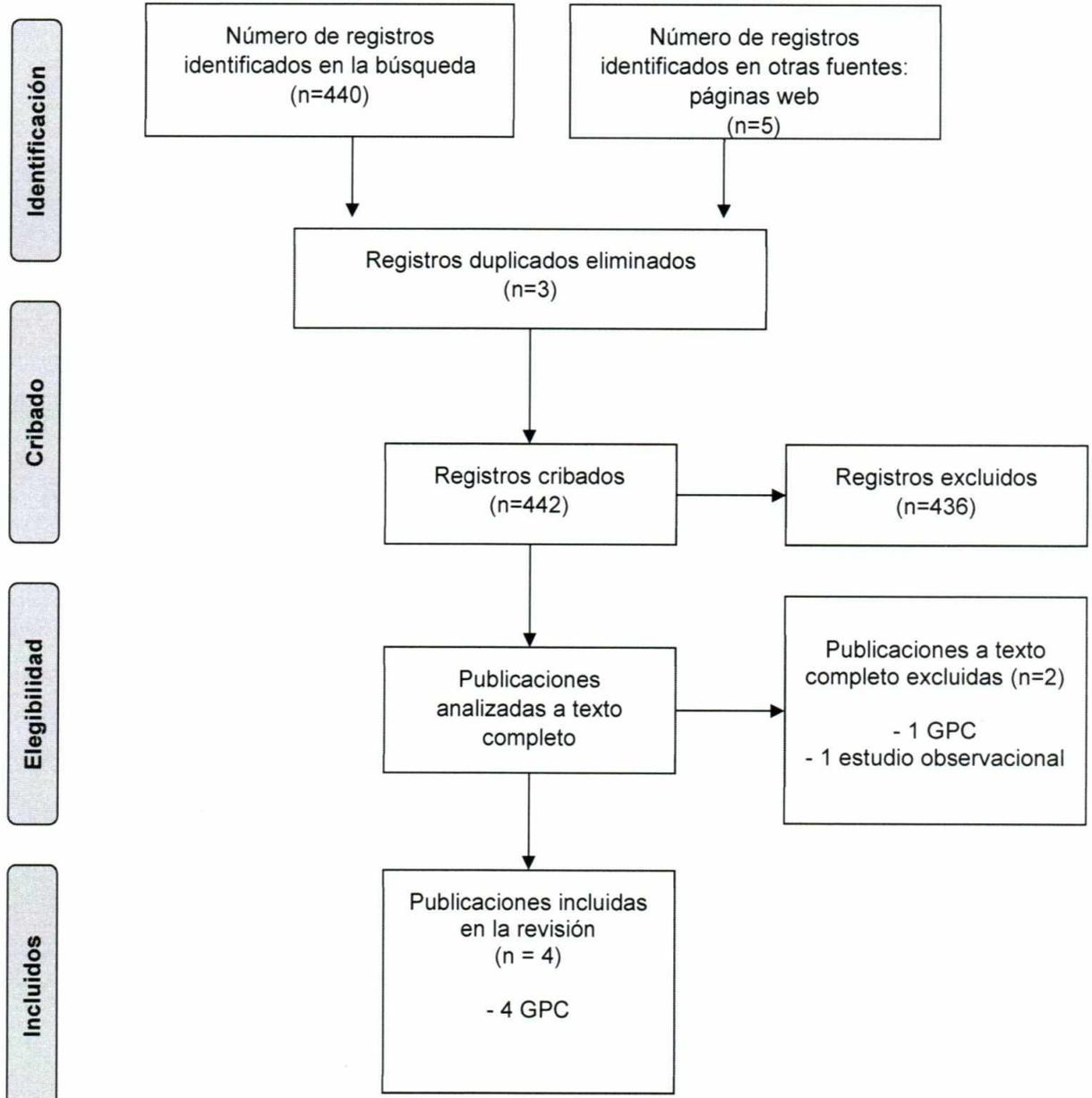
La selección de los estudios fue llevada a cabo en dos fases. La primera fase consistió en la revisión de los títulos o los resúmenes a través del aplicativo web Rayyan (<https://rayyan.qcri.org>), que permitió pre-seleccionar los estudios a incluir y/o los que requerían más información para decidir. En la segunda fase se aplicaron de nuevo los criterios de elegibilidad empleando el texto completo de los estudios que fueron pre-seleccionados (Figura 1).

Con respecto a las GPC, se priorizaron las guías publicadas en los últimos cuatro años y que utilizaron una metodología basada en la búsqueda sistemática de evidencia y además contaron con un sistema de gradación de las recomendaciones brindadas. Se incluyeron GPC sobre AI que brindaran recomendaciones en relación a las terapias de rescate (es decir, regímenes administrados cuando hay progresión o intolerancia a otras terapias antifúngicas) o terapias antifúngicas para pacientes con nefrotoxicidad o intolerancia a otras terapias antifúngicas.



IV. RESULTADOS

Figura 1. Flujo de selección de bibliografía



GPC=guía de práctica clínica.

A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA



Se realizó una búsqueda de la literatura con respecto a la eficacia y seguridad de las terapias antifúngicas intravenosas para la aspergilosis invasiva, en pacientes adultos con nefrotoxicidad o intolerancia a la anfotericina B deoxicolato y enfermedad aguda o progresiva. A continuación, se describe la evidencia disponible según el orden jerárquico del nivel de evidencia o pirámide de Haynes 6S².

Guías de práctica clínica

Publicaciones incluidas en la evaluación de la evidencia:

- Ruhnke et al., 2020. *Treatment of invasive fungal diseases in cancer patients — Revised 2019 Recommendations of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO)* (Ruhnke et al. 2020).
- Garcia-Vidal et al., 2019. *Executive summary of clinical practice guideline for the management of invasive diseases caused by Aspergillus: 2018 Update by the GEMICOMED-SEIMC/REIPI* (Garcia-Vidal et al. 2019).
- Tissot et al., 2017. *ECIL-6 guidelines for the treatment of invasive candidiasis, aspergillosis and mucormycosis in leukemia and hematopoietic stem cell transplant patients* (Tissot et al. 2017).
- Patterson et al., 2016. *Practice guidelines for the diagnosis and management of aspergillosis: 2016 update by the Infectious Diseases Society of America* (Patterson et al. 2016).



Publicaciones **NO** incluidas en la evaluación de la evidencia:

- Ullmann et al., 2018. *Diagnosis and management of Aspergillus diseases: executive summary of the 2017 ESCMID-ECMM-ERS guideline* (Ullmann et al. 2018). Esta guía se excluyó por no brindar recomendaciones sobre terapias antifúngicas en pacientes con nefrotoxicidad o intolerancia a otras terapias antifúngicas o sobre terapias de rescate.

² El modelo de Haynes 6S contiene 6 niveles de información: 1) **S**istemas, 2) **S**umarios como guías de práctica clínica, 3) **S**inopsis de síntesis como evaluaciones de tecnologías sanitarias, 4) **S**íntesis como revisiones sistemáticas y metaanálisis, 5) **S**inopsis de estudios, y 6) Estudios individuales (*Studies* por sus siglas en inglés).

Evaluación de Tecnologías Sanitarias

No se identificaron ETS que evaluaran la pregunta PICO de interés.

Revisiones sistemáticas

No se identificaron revisiones sistemáticas que respondieran a la pregunta PICO de interés.

Ensayos clínicos aleatorizados

No se identificaron ECA que respondieran a la pregunta PICO de interés.

Estudios observacionales

Publicaciones NO incluidas en la evaluación de la evidencia:

- Raad et al., 2015. *Clinical experience of the use of voriconazole, caspofungin or the combination in primary and salvage therapy of invasive aspergillosis in haematological malignancies* (Raad et al. 2015). Este estudio se excluyó por no realizarse en pacientes con nefrotoxicidad o intolerancia al tratamiento con anfotericina B deoxicolato (la terapia de rescate se definió como regímenes administrados después de la falla al tratamiento de primera línea).

Ensayos clínicos en curso o no publicados

No se encontraron ensayos clínicos en curso o no publicados que respondieran a la pregunta PICO de interés.

B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA

i. Guías de práctica clínica

Todas las recomendaciones que se describen a continuación se realizan para un contexto de rescate (cuando hay progresión o intolerancia a una terapia previa), es decir, una población más amplia que la población de interés, pero que la incluye. Debido a ello, estas recomendaciones responden indirectamente a la pregunta PICO de interés del presente dictamen. No se extraen recomendaciones para otras tecnologías sanitarias distintas a las establecidas en la pregunta PICO de interés. Considerando que las recomendaciones no fueron específicas para la población de interés del presente dictamen, se revisaron cada uno de los estudios utilizados para sustentar las recomendaciones con el fin de extraer la información de relevancia en torno a la pregunta PICO de interés (esto es, población

[porcentaje con nefrotoxicidad o intolerancia], intervención, resultados de eficacia y seguridad).



Ruhnke et al., 2020. Treatment of invasive fungal diseases in cancer patients — Revised 2019 Recommendations of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO) (Ruhnke et al. 2020).

Esta GPC alemana brinda recomendaciones sobre el tratamiento de enfermedades invasivas fúngicas causadas por diversas especies, incluyendo *Aspergillus*, en pacientes con neoplasias hematológicas y/o tumores sólidos. La guía fue preparada por clínicos expertos en el tema en un proceso de consenso. Además, se realizaron búsquedas sistemáticas en MEDLINE de publicaciones en inglés, desde enero de 1975 hasta septiembre de 2019. Se utilizó la metodología de la Sociedad Europea de Microbiología Clínica y Enfermedades Infecciosas (ESCMID) para medir la fuerza de las recomendaciones (categorías A, B, C y D) y el nivel de la evidencia (I, II y III) (Cornely et al. 2014).



Recomendaciones

Sobre las terapias de rescate, después de la terapia primaria en pacientes con AI, esta guía recomienda el uso de L-AmB, caspofungina o voriconazol, consideradas igualmente efectivas (fuerza de recomendación B: AGIHO-DGHO apoya moderadamente una recomendación de uso; nivel de evidencia II: evidencia de al menos 1 ensayo clínico bien diseñado, sin aleatorización; de estudios analíticos de cohorte o caso-control; de múltiples series de tiempo; o de resultados dramáticos de experimentos incontrolados).



Además, se recomienda el cambio a otra clase de antifúngico, tal como se recomienda en la terapia primaria (fuerza de recomendación C: AGIHO-DGHO apoya marginalmente una recomendación de uso; nivel de evidencia III: evidencia de opiniones de autoridades respetadas, basadas en la experiencia clínica, estudios de casos descriptivos).

No se hacen recomendaciones sobre el uso de isavuconazol en el contexto de terapia de rescate. Tampoco se hacen recomendaciones específicas para el tratamiento de los pacientes con nefrotoxicidad o intolerancia a la terapia primaria.

Evidencia

En términos generales, la evidencia que respalda las recomendaciones sobre las terapias de rescate en la AI es de baja calidad y generalmente proviene de estudios con diseños no controlados y/o retrospectivos. Para el caso de la L-AmB se citan tres estudios



observacionales realizados en pacientes con AI y otras infecciones fúngicas invasivas. El primer estudio reporta una tasa de respuesta de 8 % (4/52) en pacientes con AI tratados con altas dosis de L-AmB (≥ 7.5 mg kg⁻¹ por día), todos los cuales recibieron la medicación como terapia de rescate (progresión o intolerancia, no se indica el porcentaje para cada grupo) (Raad et al. 2008). Además, el estudio reporta una tasa de nefrotoxicidad de 19 % (10/52). El segundo estudio evalúa el uso de la L-AmB en 126 pacientes con infección fúngica invasiva (*Candida* spp. y *Aspergillus* spp.), todos los cuales recibieron la medicación como tratamiento de rescate (principalmente, debido a nefrotoxicidad a anfotericina B convencional [39 %], insuficiencia renal [26 %] y progresión a terapia antifúngica previa [33 %]). Específicamente para los casos de aspergilosis, este estudio reporta una tasa de curación (desaparición de todos los síntomas) de 32 % (9/28). Además, en la población total del estudio, se informa una tasa de discontinuación debido a EA de 1.6 % (Ringden et al. 1991). Finalmente, el tercer estudio evalúa el uso de L-AmB versus ABLC en pacientes con AI. Específicamente para el contexto de terapia de rescate (no se indican las causas), este estudio reporta una tasa de respuesta de 12 % (4/34) en pacientes tratados con L-AmB. Adicionalmente, el estudio reporta tasas de nefrotoxicidad y hepatotoxicidad con L-AmB de 6 % y 18 %, respectivamente (Hachem et al. 2008).



Para el caso de caspofungina, se cita un estudio observacional (n=42) que reporta una tasa de respuesta de 69 % (25/36) en pacientes con AI tratados con monoterapia con caspofungina y de 67 % (4/6) en pacientes que recibieron terapia combinada (caspofungina más anfotericina B deoxicolato o azoles). El 74 % de los pacientes recibió la medicación como terapia de rescate (58 % debido a progresión, 6 % debido a toxicidad y 8 % debido a otras causas; 28 % la recibió como terapia primaria). Este estudio informa que no hubieron eventos adversos (EA) con caspofungina (Egerer et al. 2012). Además, en la sección de terapias antifúngicas, se citan dos estudios observacionales adicionales realizados en pacientes con AI. El primero reporta una tasa de respuesta de 48.1 % (26/54) en pacientes con monoterapia con caspofungina. Todos los pacientes recibieron la medicación como terapia de rescate (51.8 % debido a progresión y 48.2 % debido a intolerancia). Este estudio informa que la respuesta previa a la terapia antifúngica estándar (progresión o intolerancia) no influyó la respuesta a caspofungina y que no hubieron EA serios ni discontinuación debido a hepatotoxicidad asociado al uso de caspofungina (Morrissey et al. 2007). Y el segundo estudio reporta una tasa de respuesta de 55.7 % (39/70) en pacientes tratados con monoterapia con caspofungina y de 54.6 % (6/11) en pacientes que recibieron terapia combinada, todos los cuales recibieron la medicación como terapia de rescate (80 % debido a progresión, 11 % debido a toxicidad y 9 % debido a otras causas). Este estudio informa una tasa de EA clínicos serios de 2.3 % y ninguna muerte asociada al tratamiento con caspofungina (J. Maertens et al. 2010).





Finalmente, para el caso de voriconazol, se cita un ECA realizado en el contexto de primera línea que compara el uso de voriconazol (n=144) versus anfotericina B deoxicolato (n=133) en pacientes con AI. Este estudio reporta mayor tasa de supervivencia global y tasa de respuesta con voriconazol que con anfotericina B deoxicolato (tasa de supervivencia global a las 12 semanas con voriconazol y anfotericina B deoxicolato: 71 % y 58 %, respectivamente, $p=0.02$; tasa de respuesta con voriconazol y anfotericina B deoxicolato: 53 % y 32 %, respectivamente, $p<0.05$). El EA más frecuentes en el grupo de anfotericina B fue la insuficiencia renal (19 pacientes, 14 %) y en el grupo de voriconazol las anomalías de la función hepática (7 pacientes, 5 %) (Herbrecht et al. 2002).

Análisis crítico

De acuerdo con el instrumento para la evaluación de GPC AGREE II, dominio 3: rigor en la elaboración, esta guía tiene la ventaja de utilizar métodos sistemáticos para la búsqueda de la evidencia, describir claramente los criterios para seleccionar la evidencia, describir claramente los criterios utilizados para formular las recomendaciones. Sin embargo, entre sus limitaciones se encuentran la descripción poco clara de las fortalezas y limitaciones del conjunto de la evidencia y de la relación entre cada una de las recomendaciones y las evidencias en las que se basan.



De acuerdo con las recomendaciones de esta guía, las terapias antifúngicas recomendadas para la población de interés del presente dictamen (pacientes adultos con AI y nefrotoxicidad o intolerancia a anfotericina B deoxicolato) son: voriconazol, L-AmB y caspofungina; las cuales se consideran igualmente eficaces (B, II). No se hacen recomendaciones de uso de isavuconazol en este contexto clínico. Si bien las recomendaciones no son específicas para los casos de nefrotoxicidad y/o intolerancia a anfotericina B deoxicolato, todas contemplan la progresión o la intolerancia a terapias antifúngicas previas; es decir, la población de interés del presente dictamen forma parte de la población a quien van dirigidas estas recomendaciones.



En líneas generales, todas las recomendaciones se formulan sobre la base de evidencia de baja calidad, procedente de estudios no controlados y/o retrospectivos. Ninguno de los estudios citados tuvo un diseño comparativo que permitiese responder directamente a la pregunta PICO de interés (caspofungina versus demás antifúngicos). Todos los estudios evaluaron un contexto de terapia de rescate, con excepción del estudio que respaldó el uso de voriconazol, el cual fue evaluado en un contexto de primera línea. Así, se reportaron tasas de respuesta de 8 % - 32 % para L-AmB, 48 % - 69 % para caspofungina y 53 % para voriconazol. Si bien la mayoría de estudios no reportaron tasas de respuesta específicas para el subgrupo de pacientes con intolerancia, un estudio sugirió que la respuesta antifúngica no estaría influenciada por la respuesta previa (Morrissey et al. 2007). En cuanto a los EA, los estudios descritos reportan mayor tasa de nefrotoxicidad con L-AmB que con



voriconazol y caspofungina, por lo que, con base en la evidencia proporcionada por esta guía, voriconazol y caspofungina serían los antifúngicos preferidos en un contexto de nefrotoxicidad o intolerancia a anfotericina B deoxicolato. Sin embargo, resaltamos que, de estos dos medicamentos, solo caspofungina cuenta con evidencia en un contexto de intolerancia a terapias antifúngicas convencionales previas.

Garcia-Vidal et al., 2019. Executive summary of clinical practice guideline for the management of invasive diseases caused by Aspergillus: 2018 Update by the GEMICOMED-SEIMC/REIPI (Garcia-Vidal et al. 2019).



Esta GPC española brinda recomendaciones para el manejo de la infección invasiva causada por *Aspergillus* en diferentes situaciones clínicas. Para formular las recomendaciones, utiliza un sistema de gradación, en donde la fuerza de la recomendación se clasifica en A, B y C y los niveles de evidencia en I, II y III. La búsqueda de literatura se realizó utilizando la base de datos MEDLINE-PubMed. La versión extensa de la guía está disponible en la página web de la organización y en el siguiente enlace:

<https://www.seimc.org/documentos-cientificos/documentos-de-consenso/documentos-de-consenso-grupos-de-estudio>

Recomendaciones

Con respecto a la información de relevancia para responder a la pregunta PICO de interés, se identificó la siguiente pregunta clínica: ¿Qué tratamiento para la AI en pacientes oncohematológicos se asocia a mejores resultados? Al respecto, los autores indican que las equinocandinas (caspofungina) son una alternativa para el tratamiento de rescate, cuando los azoles o la L-AmB no pueden ser usados (fuerza de recomendación B: apoya moderadamente una recomendación de uso; nivel de evidencia II: evidencia de al menos un ensayo clínico bien diseñado, sin aleatorización, estudio de cohorte o estudio de caso-control). En otras palabras, la guía recomienda que, en caso de progresión o intolerancia al tratamiento primario, se use otra alternativa de tratamiento primario como voriconazol, isavuconazol o L-AmB y que, solo en caso que estas opciones no puedan ser usadas, se utilicen las equinocandinas (caspofungina).

Evidencia

La evidencia que respalda la recomendación de uso de voriconazol en un contexto de terapia de rescate proviene de un ECA realizado en un contexto de primera línea (Herbrecht et al. 2002), en donde voriconazol (n=144) mostró mayor supervivencia a las 12 semanas (71 % frente al 58 %) y mayor porcentaje de pacientes con respuesta favorable (53 % frente al 32 %) que la anfotericina B deoxicolato (n=133) en pacientes con AI. Los EA más



frecuentes con voriconazol fueron los resultados anormales de pruebas hepáticas (3.6 %). Entre las limitaciones de este estudio, los autores del estudio describen una alta tasa de discontinuación del tratamiento de anfotericina B deoxicolato, debido principalmente a intolerancia, que no estuvo del todo justificado.



Por su parte, el uso de isavuconazol como terapia de rescate se respalda en un ECA que reportó que isavuconazol (n=258) es no inferior a voriconazol (n=258) en el tratamiento primario de la enfermedad invasiva causada por *Aspergillus* y otros hongos filamentosos (J. A. Maertens et al. 2016) (mortalidad a los 84 días: 29 % con isavuconazol y 31 % con voriconazol; tasa de respuesta: 35 % con isavuconazol y 36 % con voriconazol). Los EA más frecuentes con ambos azoles fueron: náuseas (28 % y 30 %), vómitos (25 % y 28 %), diarrea (24 % y 23 %), pirexia (22 % y 30 %) e hipokalemia (18 % y 22 %), y la tasa de discontinuación debido a EA relacionados con el fármaco fue de 8 % para isavuconazol y 14 % para voriconazol. Adicionalmente, en la guía se afirma que, dado que isavuconazol tiene un perfil farmacocinético favorable, es posible que no requiera monitorización terapéutica del fármaco, y que la formulación intravenosa sin ciclodextrina elimina las preocupaciones sobre el uso de este medicamento en pacientes con nefrotoxicidad; sin embargo, no se describe el sustento ni se referencian los estudios utilizados para formular estos enunciados.



En cuanto al uso de L-AmB, se describe un ensayo clínico realizado en un contexto de primera línea de tratamiento; el cual reportó tasas de respuesta y supervivencia a las 12 semanas (50 % y 72 %, respectivamente) con L-AmB (dosis diaria de 3 mg/kg; n=107) similares a las informadas para voriconazol en el ensayo de Herbrecht et al., en pacientes con AI (Cornely et al. 2007). Los EA más frecuentes reportados con L-AmB fueron hipokalemia de grado 3 (nivel de potasio en sangre <3.0 mmol/L) [16 %], nefrotoxicidad [14 %] y resultados anormales de pruebas hepáticas [16 %].

Finalmente, con respecto a la recomendación de equinocandinas, se citan dos estudios observacionales que evaluaron la eficacia y seguridad de caspofungina en pacientes con AI, refractarios o intolerantes a otras terapias, en comparación con otras intervenciones que no forman parte de la presente evaluación (Hiemenz et al. 2010) o sin grupo de comparación (J. Maertens et al. 2010). Las tasas de respuesta reportadas por Hiemenz y Maertens para la monoterapia con caspofungina fueron: 45 % y 56.4 %, respectivamente. En el estudio de Hiemenz (n=83), el 64 % tenía enfermedad refractaria, el 22 % enfermedad refractaria más intolerancia y el 14 % intolerancia a la terapia antifúngica estándar, mientras que, en el estudio de Maertens (n=103), el 80 % tenía enfermedad refractaria, el 11 % intolerancia a la terapia previa y el 9 % otras causas (profilaxis, antígeno de *Aspergillus* elevado, tratamiento empírico, creatinina elevada). El estudio de Hiemenz no reporta resultados sobre seguridad. Por su parte, el estudio de Maertens informa que ningún paciente

discontinúo el tratamiento con caspofungina debido a interacciones medicamentosas, tres (2.9%) experimentaron un EA clínico serio relacionado al medicamento (bronconeumonía, insuficiencia respiratoria, reacción cutánea) y uno (1 %) desarrolló un EA de laboratorio serio (hiperbilirrubinemia).



Análisis crítico

De acuerdo con el instrumento para la evaluación de GPC AGREE II, dominio 3: rigor en la elaboración, esta guía tiene la fortaleza de utilizar métodos sistemáticos para la búsqueda de la evidencia, describir claramente los métodos utilizados para formular las recomendaciones y los criterios para seleccionar la evidencia, y elaborar recomendaciones considerando los beneficios y los riesgos para la salud. Las limitaciones de esta guía incluyen la descripción poco clara de las fortalezas y limitaciones del conjunto de la evidencia y de la relación entre cada una de las recomendaciones y las evidencias en las que se basan.

Esta GPC recomienda el uso de azoles o L-AmB antes que el uso de caspofungina en pacientes con AI que son refractarios o intolerantes al tratamiento de primera línea (B, II). Si bien las recomendaciones no son específicas para pacientes con nefrotoxicidad o intolerancia a anfotericina B deoxicolato, se considera que las recomendaciones son relevantes para fines de la presente evaluación ya que incluyen a la población de interés.



Una limitación importante es el hecho de que las recomendaciones se basan en evidencia de baja calidad, pues no existen estudios que comparen caspofungina con L-AmB o los azoles (voriconazol o isavuconazol) en el contexto de terapia de rescate (y específicamente de nefrotoxicidad o intolerancia). Además, las recomendaciones del uso de azoles y de L-AmB se derivan de evidencia indirecta en un contexto de primera línea, lo cual no es del todo apropiado pues los efectos observados en pacientes nunca antes tratados con antifúngicos no necesariamente serán iguales a los observados en una población con tratamiento previo.

Además, por lo general, en los ensayos clínicos realizados en contextos de primera línea se suelen excluir a los pacientes con importantes comorbilidades, tales como la insuficiencia renal; mientras que, en los estudios de terapia de rescate, estos pacientes forman parte de la población bajo estudio. Así, podemos observar que los ensayos clínicos que sustentan la recomendación de uso de voriconazol, isavuconazol y L-AmB excluyeron a los pacientes con niveles de creatinina sérica >2.5 mg/dL, disfunción renal de moderada a grave (aclaramiento de creatinina calculado <50 ml/min) y niveles de creatinina sérica >2 veces el límite superior de lo normal, respectivamente. Mientras que, los estudios de caspofungina incluyeron sujetos con intolerancia a la terapia antifúngica estándar, definido como nefrotoxicidad (duplicación del nivel de creatinina sérica basal o un aumento del nivel de



creatinina sérica a ≥ 2.5 mg/dL) u otra toxicidad. De este modo, la población de los estudios con caspofungina representa mejor a la población de interés de esta evaluación.

Además, un aspecto importante a resaltar es que la caspofungina es mejor tolerado que L-AmB y los azoles; particularmente, en lo que respecta a los eventos de nefrotoxicidad. De hecho, no se identificaron reportes de eventos de nefrotoxicidad, ni de interacciones medicamentosas con caspofungina; además, la tasa de discontinuación debido a EA fue menor a la reportada con otros antifúngicos sistémicos. En cambio, L-AmB, si bien tiene una menor tasa de nefrotoxicidad que anfotericina B convencional, esta sigue siendo importante (14 %). Finalmente, en lo que respecta al uso de los azoles, los EA más frecuentes (> 20 % cada uno) son náuseas, vómitos, diarrea, pirexia e hipokalemia.

Por último, en lo concerniente a la eficacia, los estudios muestran tasas similares de respuesta favorable para voriconazol, isavuconazol, L-AmB y caspofungina, con importantes fluctuaciones entre estudios, aun tratándose del mismo principio activo (principalmente debidas a la heterogeneidad de las poblaciones). Así, se reportaron tasas de respuesta de 36 % - 53 % para voriconazol, 35 % para isavuconazol, 50 % para L-AmB y 45 % - 56 % para caspofungina. Con respecto a la eficacia de caspofungina, los autores de un estudio encontraron que la respuesta favorable es mayor en aquellos con intolerancia que con enfermedad refractaria. En ese sentido, se espera que la respuesta sea similar o mejor a la reportada para la población de interés del presente dictamen (pacientes con nefrotoxicidad o intolerancia a anfotericina B deoxicolato).

De este modo, aunque los autores de esta guía recomiendan el uso de azoles y L-AmB sobre el uso de caspofungina para el tratamiento de rescate de pacientes con AI, se debe tener en cuenta que la evidencia que respalda esta recomendación proviene de estudios que no hacen comparaciones directas entre caspofungina y azoles o L-AmB. En ese sentido, la evidencia es meramente descriptiva (aunque en algunos casos se describen ECA, para fines del presente dictamen estos solo aportan información para un brazo del estudio), y trae consigo importantes limitaciones en la comparación de las respuestas antifúngicas entre los estudios, principalmente debido a la heterogeneidad de los métodos y las poblaciones evaluadas. Aun con todo ello, los estudios muestran similares tasas de respuesta favorable; por lo que la preferencia del uso de azoles y L-AmB sobre el uso de caspofungina se debe principalmente a la generalización de las recomendaciones para la primera línea de tratamiento. Al respecto, es importante mencionar que todos los estudios citados para sustentar la recomendación de voriconazol, isavuconazol y L-AmB, además de excluir a los pacientes con tratamiento antifúngico previo, excluyeron a los pacientes con insuficiencia renal, lo que dificulta la generalización de estos resultados a nuestra población de interés. En ese sentido, del listado de medicamentos recomendados por esta guía, el único que se basa en evidencia de un contexto de nefrotoxicidad o intolerancia (población



de interés del presente dictamen) es caspofungina; la cual presenta un mejor perfil de seguridad que los azoles y L-AmB; especialmente, en lo que respecta a eventos de nefrotoxicidad.



Tissot et al. 2017. ECIL-6 guidelines for the treatment of invasive candidiasis, aspergillosis and mucormycosis in leukemia and hematopoietic stem cell transplant patients (Tissot et al. 2017).

La Conferencia Europea sobre Infecciones en Leucemia (ECIL) ofrece recomendaciones para estrategias de diagnóstico y estrategias de terapia profiláctica, preventiva o dirigida para varios tipos de infección en pacientes con neoplasias hematológicas o receptores de trasplantes de células madre hematopoyéticas. En este documento, el grupo ECIL presenta las recomendaciones actualizadas para el tratamiento dirigido a la candidiasis invasiva, aspergilosis y mucormicosis. Las recomendaciones se calificaron según la fuerza de las recomendaciones (escala de 3 niveles: A, B o C) y la calidad de la evidencia (escala de 3 niveles: I, II o III). La búsqueda bibliográfica se realizó en las bases de datos PubMed y Cochrane. A continuación, se describen las recomendaciones en relación a la pregunta PICO de interés.



Recomendaciones

Para la terapia de rescate de la AI, esta guía recomienda el uso de L-AmB, caspofungina y voriconazol; todas ellas con el mismo grado de recomendación y nivel de evidencia (fuerza de recomendación B: evidencia moderada para respaldar una recomendación de uso, nivel de evidencia II: evidencia de ≥ 1 ensayo clínico bien diseñado, sin aleatorización; de estudios analíticos de cohorte o caso-control (preferiblemente de > 1 centro); de múltiples series de tiempo; o de resultados con efectos grandes de ensayos no controlados).

Evidencia

No se describe la evidencia utilizada para elaborar las recomendaciones en el contexto de rescate.

Análisis crítico

De acuerdo con el instrumento para la evaluación de GPC AGREE II, dominio 3: rigor en la elaboración, esta guía tiene la ventaja de utilizar métodos sistemáticos para la búsqueda de la evidencia, describir claramente los métodos utilizados para formular las recomendaciones e incluir la participación de expertos externos antes de su publicación. Las limitaciones de la guía incluyen la falta de información sobre los criterios de inclusión utilizados para seleccionar la evidencia y la incertidumbre con respecto a la relación entre



cada una de las recomendaciones y las evidencias en las que se basan, especialmente, para el contexto de rescate.



El grupo ECIL recomienda el uso de L-AmB, caspofungina y voriconazol, sin preferencias entre uno u otro antifúngico, en pacientes que requieren terapia de rescate para la AI, lo que incluye a la población de interés del presente dictamen. Sin embargo, esta GPC tiene la limitación de no presentar la evidencia utilizada para elaborar dichas recomendaciones. Por otro lado, no se realizaron recomendaciones para isavuconazol en este grupo de pacientes. Con ello, y basado únicamente en las recomendaciones de esta guía, el uso de caspofungina en pacientes con AI y nefrotoxicidad o intolerancia a anfotericina B deoxicolato sería una buena práctica clínica y se esperaría un perfil de eficacia y seguridad similar frente a otras alternativas terapéuticas como L-AmB y voriconazol.



Patterson et al., 2016. Practice guidelines for the diagnosis and management of aspergillosis: 2016 update by the Infectious Diseases Society of America (Patterson et al. 2016).

Este documento constituye la guía de la IDSA para el tratamiento de la aspergilosis. El objetivo de esta guía es resumir la evidencia para el tratamiento de diferentes formas de aspergilosis. Para elaborar las recomendaciones, los autores utilizaron el sistema de Calificación de Recomendaciones, Evaluación, Desarrollo y Evaluación (GRADE), un método sistemático para calificar tanto la fuerza de la recomendación (débil o fuerte) y la calidad de la evidencia (muy baja, baja, moderada y alta).

Recomendaciones

Con respecto a la pregunta clínica *¿Qué enfoques se necesitan para la aspergilosis refractaria o progresiva (terapia de rescate) ?*, se realizan las siguientes recomendaciones:



- Esta guía recomienda un enfoque individualizado que tenga en cuenta la rapidez, gravedad y extensión de la infección, las comorbilidades del paciente y excluya la aparición de un nuevo patógeno (recomendación fuerte; evidencia de baja calidad). Las estrategias generales para la terapia de rescate típicamente incluyen (i) cambiar la clase de antifúngico, (ii) disminuir o revertir la inmunosupresión subyacente cuando sea posible, y (iii) resección quirúrgica de lesiones necróticas en casos seleccionados.
- En los pacientes que actualmente reciben un antimicótico y presentan un evento adverso atribuible a este agente, esta guía recomienda cambiar a una clase alternativa de antimicótico o el uso de un agente alternativo con un perfil de efectos



secundarios que no se superponga (recomendación fuerte; evidencia de baja calidad).

- Para la terapia de rescate, los agentes incluyen L-AmB y caspofungina. El uso de un triazol (voriconazol e isavuconazol) como terapia de rescate debe tener en cuenta la terapia antifúngica previa, los factores del hospedador, las consideraciones farmacocinéticas y la posible resistencia a los antifúngicos (recomendación fuerte; evidencia de calidad moderada).

Evidencia

Los autores discuten que existen varias limitaciones con respecto a la evidencia publicada para la terapia de rescate para la AI, incluyendo el sesgo de publicación, el poder estadístico inadecuado y la heterogeneidad entre los estudios. Además, refieren que, en lo concerniente a las terapias de rescate, no es posible diferenciar entre la mortalidad atribuible a *Aspergillus* y el impacto de la enfermedad subyacente o las coinfecciones. A esto se suma la falta de criterios uniformes (entre los estudios) de lo que constituye una "respuesta". Asimismo, se manifiesta que existe incertidumbre sobre los efectos que la terapia inicial tiene sobre la terapia de rescate; en particular, en lo que respecta al uso de agentes antifúngicos con semividas prolongadas, como las formulaciones de anfotericina B. Finalmente, se menciona que la mayoría de los estudios de rescate no proporcionan una explicación sólida de la falta de respuesta (p. ej., fracaso debido a la resistencia al fármaco o coinfección, farmacocinética/farmacodinamia desventajosa, intolerancia a un fármaco o falta de recuperación de la inmunosupresión).



Con respecto a las opciones terapéuticas recomendadas para la terapia de rescate de la AI, se menciona que los principales agentes antimicóticos incluyen L-AmB y caspofungina y que estos se han evaluado en entornos de rescate. Además, se indica que voriconazol también se puede considerar como un agente de rescate si no se usa en la terapia primaria, al igual que presumiblemente isavuconazol; aunque se refiere que este último no tiene evidencia para el entorno de rescate. Con respecto a la evidencia para sustentar las recomendaciones, se citan tres estudios no comparativos con L-AmB, voriconazol y caspofungina.

El primer estudio evalúa el uso de la L-AmB en 58 pacientes con diagnóstico micológico (aspergilosis invasiva, candida, cigomicosis y meningitis criptocócica). El 33 % de los pacientes (19/58) recibió la medicación como terapia de rescate (debido a progresión o intolerancia a anfotericina B deoxicolato); pero, no se especifica el porcentaje para cada grupo. Específicamente para los casos de aspergilosis (n=17), la tasa de respuesta reportada fue de 59 % (10/17), y para el subgrupo de pacientes con AI que recibió L-AmB como terapia de rescate (n=7), la tasa de respuesta fue de 43 % (3/7). Además, en la



población total de pacientes con AI (n=17), este estudio reporta los siguientes eventos adversos: escalofríos (6 %, 1/17), aumento en el nivel de creatinina (12 %, 2/17) e hipokalemia (6 %, 1/17) (Ng and Denning 1995).

El segundo estudio evalúa el uso de voriconazol en 372 pacientes con infecciones fúngicas causadas por *Aspergillus* spp., *Candida* spp. y otros hongos menos comunes (e.g., *Fusarium* spp., *Scedosporium* spp., *Cryptococcus* spp.), 301 de los cuales proporcionaron información para la evaluación de eficacia. De ellos, el 91 % de los pacientes (273/301) recibió la medicación como terapia de rescate, ya sea por refractariedad (74 %, 223/301) o intolerancia al tratamiento antifúngico (17 %, 50/301). De los 50 pacientes con intolerancia al tratamiento antifúngico, 21 habían presentado toxicidad relacionada a la infusión, 20 habían presentado nefrotoxicidad a anfotericina B y 9 tenían insuficiencia renal preexistente. Específicamente para los pacientes con AI (n=142), la tasa de respuesta reportada fue de 44 % (62/142); y para el subgrupo de pacientes con AI que fueron intolerantes a otros antifúngicos (n=35), la tasa de respuesta fue de 51 % (18/35). Además, en la población total del estudio, los EA relacionados al tratamiento más frecuentes fueron: visión anormal (23 % [85/372], incluye eventos relacionados con la visión borrosa, la visión anormal del color y el brillo anormal de la visión) y resultados anormales de pruebas hepáticas (>10 %). La tasa de discontinuación debido a EA fue de 3.5 % (13/372) (Perfect et al. 2003).

El tercer estudio evaluó el uso de caspofungina en 90 pacientes con AI, 83 de los cuales proporcionaron información para la evaluación de eficacia. De estos, el 85.5 % fueron refractarios (71/83) y el 14.5 % intolerantes (12/83) a terapia previa con formulaciones de anfotericina B o triazoles. En la población de eficacia del estudio (n=83), la tasa de respuesta con caspofungina fue de 44.6 % (37/83). Además, se informaron respuestas más favorables entre los pacientes con intolerancia a la terapia previa, en comparación con aquellos con refractariedad (p=0.03). Además, en la población total del estudio (n=90), el EA más común relacionado al fármaco fue el nivel elevado de proteína en orina (3.4 %, 3/90) y la tasa de discontinuación del fármaco debido a EA fue de 2.2 % (2/90) (J. Maertens et al. 2004).

Análisis crítico

De acuerdo con el instrumento para la evaluación de GPC AGREE II, dominio 3: rigor metodológico en la elaboración, esta guía tiene la ventaja de utilizar métodos sistemáticos para la búsqueda de la evidencia, describir claramente los criterios para seleccionar la evidencia y formular las recomendaciones y describir explícitamente las fortalezas y limitaciones del conjunto de la evidencia. Sin embargo, entre sus limitaciones se encuentra la descripción poco clara de la relación entre cada una de las recomendaciones y las evidencias en las que se basan.



La guía de la IDSA recomienda el uso de L-AmB, caspofungina y azoles (voriconazol e isavuconazol) para el tratamiento de rescate de pacientes con AI, sin preferencias entre uno u otro. Específicamente, para el grupo de pacientes con EA atribuibles a un agente antimicótico, la guía recomienda el cambio a otra clase de antifúngicos o el uso de un agente antifúngico cuyo perfil de efectos adversos no se superponga con el del antifúngico no tolerado. En ese sentido, para los pacientes con nefrotoxicidad o intolerancia a anfotericina B deoxicolato, que es la población de interés del presente dictamen, se desestimaría el uso de L-AmB, no solo por pertenecer a la misma clase antifúngica sino también por presentar una tasa de nefrotoxicidad significativa (12 %, de acuerdo con la evidencia presentada en la guía).



Por su parte, las recomendaciones de uso de voriconazol y caspofungina se sustentan en dos estudios no comparativos de baja calidad, que mostraron tasas de respuesta mayores a 45 % en pacientes con AI e intolerancia a antifúngicos previos. Con respecto a los EA asociados con los fármacos, se reportaron mayores tasas de resultados anormales de laboratorio y de EA clínicos con voriconazol que con caspofungina. En ese sentido, esta evidencia sugiere que el perfil de seguridad de caspofungina sería mejor que el de voriconazol. Por otro lado, no se reporta evidencia que sustente la recomendación de uso de isavuconazol en un contexto de rescate para la AI, debido a la ausencia de evidencia que informe este contexto.

De este modo, de acuerdo con las recomendaciones de la IDSA, las opciones terapéuticas para la población de interés del presente dictamen incluirían el uso de caspofungina, voriconazol e isavuconazol. Sin embargo, basado en la disponibilidad de evidencia para un contexto de rescate y el perfil de efectos adversos descrito en la literatura científica, caspofungina sería la mejor opción para tratar a la población de interés del presente dictamen.



V. DISCUSIÓN



El presente dictamen preliminar tuvo como objetivo evaluar la mejor evidencia disponible sobre la eficacia y seguridad de las terapias antifúngicas intravenosas para el tratamiento de la AI, en pacientes adultos con nefrotoxicidad o intolerancia a anfotericina B deoxicolato y enfermedad aguda o progresiva (segunda línea de tratamiento). Las intervenciones de interés fueron: isavuconazol intravenoso, voriconazol intravenoso y L-AmB (intravenosa); y el comparador de interés fue caspofungina, ya que es la única opción terapéutica disponible en el Petitorio Farmacológico de EsSalud para esta población. Cabe mencionar que los antifúngicos intravenosos evaluados en el presente dictamen incluyen los autorizados por la DIGEMID para su uso en el tratamiento de la AI. Los desenlaces de interés fueron: la tasa de respuesta clínica, microbiológica y radiológica, la sobrevida global, la mortalidad, la calidad de vida y los eventos adversos.



A través de una búsqueda exhaustiva y sistemática de literatura, se identificaron cuatro GPC elaboradas por la Sociedad Alemana de Hematología y Oncología (DGHO, por sus siglas en inglés), la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC, por sus siglas en inglés), la Conferencia Europea sobre Infecciones en Leucemia (ECIL, por sus siglas en inglés) y la Sociedad de Enfermedades Infecciosas de América (IDSA, por sus siglas en inglés) que brindaron recomendaciones en relación a las terapias de rescate (es decir, regímenes administrados cuando hay progresión o intolerancia a otras terapias antifúngicas). Por otro lado, no se identificaron ECA o estudios observacionales que evaluaran la eficacia y/o seguridad de caspofungina en comparación con otros antifúngicos de interés en pacientes con AI en el contexto de intolerancia o nefrotoxicidad al tratamiento antifúngico convencional.



La guía de la DGHO (Ruhnke et al. 2020) recomienda el uso de voriconazol, L-AmB y caspofungina para el tratamiento de rescate de pacientes con AI. Cabe mencionar que, de acuerdo a lo descrito por los autores, L-AmB, caspofungina y voriconazol son considerados igualmente efectivas en un contexto de rescate. Por otro lado, esta guía no realizó recomendaciones para isavuconazol. En términos generales, la evidencia que sustentó el uso de estos medicamentos fue de baja calidad, procedente de estudios no controlados o retrospectivos; ninguno de los cuales hizo una comparación directa entre caspofungina y otros antifúngicos de interés. Aunque la mayoría de estudios para estos medicamentos se realizó en pacientes con refractariedad o intolerancia, la evidencia descrita para voriconazol provino de un estudio realizado en un contexto de primera línea (Herbrecht et al. 2002). Las tasas de respuesta informadas fueron de 8 % - 32 % para L-AmB, 48 % - 69 % para caspofungina y 53 % para voriconazol. En cuanto a la seguridad, se informó una importante tasa de nefrotoxicidad con L-AmB (6 % a 19 %). En ese sentido, de acuerdo con las recomendaciones y la información proporcionada por esta GPC, las opciones más



adecuadas para la población de interés (pacientes con nefrotoxicidad o intolerancia a anfotericina B deoxicolato) serían: voriconazol y caspofungina; con la limitación de que la evidencia que sustenta el uso de voriconazol no se realizó en el contexto de segunda línea de tratamiento. Esto es consistente con una segunda recomendación realizada por los autores, de preferir el cambio a otra clase de antifúngico, en lugar de continuar con otra medicación de la misma clase, lo que desestimaría el uso de la formulación lipídica de anfotericina B en la población de interés del presente dictamen.

La GPC de SEIMC (García-Vidal et al. 2019) recomienda el uso de voriconazol, isavuconazol y L-AmB sobre el uso de caspofungina para el tratamiento de rescate de pacientes con AI. Sin embargo, la evidencia que respalda esta recomendación no se basa en estudios que comparan directamente a la caspofungina con los azoles o la L-AmB; sino que se basa en información de comparaciones indirectas procedente de estudios realizados en diferentes contextos clínicos. Así, podemos observar que los estudios que sustentan el uso de azoles y L-AmB se realizaron en un contexto de primera línea, mientras que los estudios que sustentan el uso de caspofungina se realizaron en un contexto de rescate. Las tasas de respuesta reportadas fueron de 36 % - 53 % para voriconazol, 35 % para isavuconazol, 50 % para L-AmB y 45 % - 56 % para caspofungina. Con respecto a las recomendaciones de voriconazol, isavuconazol y L-AmB con base en evidencia indirecta de un contexto de primera línea, es conveniente mencionar que los efectos de los medicamentos en pacientes sin tratamiento antifúngico previo no necesariamente serán los mismos que los observados en los pacientes antes tratados, quienes generalmente tienen una enfermedad más severa o comorbilidades que los ponen en mayor riesgo de fracaso al tratamiento. Al revisar la evidencia utilizada por los autores para realizar la recomendación, se observó que, particularmente, el grupo de interés del presente dictamen, que son pacientes con insuficiencia renal/nefrotoxicidad, fue excluido de los estudios de primera línea con voriconazol, isavuconazol y L-AmB; y solo formó parte de los estudios de terapia de rescate con caspofungina. En ese sentido, los hallazgos de respuesta antifúngica para los azoles y L-AmB son difícilmente generalizables a la población de interés del presente dictamen.



Otro aspecto a tener en cuenta, basado en la evidencia presentada en la GPC de SEIMC, es la seguridad de los medicamentos (Herbrecht et al. 2002; J. A. Maertens et al. 2016; Cornely et al. 2007; Hiemenz et al. 2010; J. Maertens et al. 2010). Al respecto, es importante mencionar que caspofungina es un medicamento bien tolerado, el cual, a diferencia de los azoles y la L-AmB, no reporta eventos de nefrotoxicidad, ni interacciones medicamentosas, y tiene una tasa muy baja de EA que llevan a la discontinuación del tratamiento. Esto es especialmente importante porque la población de interés presenta nefrotoxicidad o intolerancia a anfotericina B deoxicolato, por lo que se prefiere un medicamento con buen perfil de seguridad. Por lo antes mencionado, aun cuando la SEIMC recomienda el uso de

azoles (voriconazol e isavuconazol) y L-AmB antes que caspofungina; la mejor opción (basada en el perfil de seguridad y la evidencia disponible) para la población de interés del presente dictamen sería caspofungina.

Por su parte, la guía número 6 de la ECIL (ECIL-6) (Tissot et al. 2017) y la guía de la IDSA (Patterson et al. 2016) realizan recomendaciones similares a la expuesta en la guía de la DGHO. Así, la GPC de la ECIL-6 recomienda el uso de voriconazol, L-AmB y caspofungina con la misma fuerza de recomendación y nivel de evidencia (recomendación categoría B: generalmente recomendado, nivel de evidencia II: evidencia de calidad moderada). La GPC de la IDSA recomienda el uso de las formulaciones lipídicas de anfotericina B, azoles y caspofungina, sin preferencias entre una u otra alternativa; pero, enfatizando que el uso de azoles en la terapia de rescate depende de la terapia antifúngica previa, los factores del huésped, las consideraciones farmacocinéticas y la posible resistencia a los antifúngicos (recomendación fuerte; evidencia de calidad moderada). Así, dado que no hay evidencia que permita determinar la superioridad (en términos de eficacia clínica) de alguno de los antifúngicos de interés en la terapia de rescate de los pacientes con AI, uno de los factores más influyentes en la preferencia de alguno de ellos en el contexto clínico de interés del presente dictamen es la seguridad de los fármacos. Al respecto, la guía de la IDSA, en concordancia con la GPC de la DGHO, recomienda que, en los pacientes que actualmente reciben un antifúngico y presentan un evento adverso atribuible a este agente, se cambie a otro tipo de antifúngico o se use un agente alternativo con un perfil de efectos secundarios que no se superponga (recomendación fuerte; evidencia de baja calidad). Lo anterior refuerza la desestimación del uso de la formulación lipídica de anfotericina B en nuestra población de interés, y apoya el uso de caspofungina sobre el uso de azoles, ya que estos últimos, además de tener evidencia limitada para el contexto de rescate o intolerancia a antifúngicos previos, presentan mayor tasa de discontinuación debido a EA asociados al medicamento y se asocian a importantes interacciones farmacológicas. Todo ello hace que caspofungina tenga un mejor perfil de seguridad que el resto de antifúngicos considerados en la presente evaluación.

Evaluando las recomendaciones de las GPC y la evidencia que respalda sus recomendaciones, podemos concluir que la evidencia disponible sobre la mejor alternativa antifúngica para pacientes con AI y nefrotoxicidad o intolerancia a anfotericina B deoxicolato (o tratamientos antifúngicos convencionales en general) es de baja calidad metodológica y se basa en información descriptiva procedente de estudios con diferentes diseños y entornos clínicos. Esta información sugiere, aunque con una gran incertidumbre, que los antifúngicos de interés para la presente evaluación (isavuconazol, voriconazol, L-AmB y caspofungina) tendrían similar eficacia, en términos de respuesta antifúngica, pero diferentes perfiles de seguridad. De estos, caspofungina es el que tiene más evidencia en el contexto de intolerancia, que es la población de interés del presente dictamen. Además,

casposfungina es mejor tolerado que otras clases de antifúngicos sistémicos, no habiéndose reportado eventos de nefrotoxicidad en los estudios citados por las guías. De similar manera, se han reportado bajas tasas de EA o EA serios que llevaron a la discontinuación del medicamento (menor al 3 %).

Para complementar la información de seguridad aquí expuesta, se consultó el recurso en línea para la toma de decisiones clínicas basada en la evidencia, UpToDate, y se hizo una búsqueda sistemática de revisiones sistemáticas con meta-análisis que evaluaron la seguridad de antifúngicos sistémicos en pacientes con infección fúngica invasiva (IFI), incluyendo la AI. En lo que respecta a la seguridad de casposfungina, en UpToDate se describe que, en general, las equinocandinas se toleran bien y los eventos adversos serios que requieren la discontinuación del fármaco ocurren con menos frecuencia en comparación con otras clases de antifúngicos sistémicos (Patterson 2020). Asimismo, se menciona que las interacciones farmacológicas clínicamente relevantes son poco frecuentes y que no es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal, incluidos los pacientes que están recibiendo hemodiálisis o terapia de reemplazo renal continua. Lo anterior es consistente con las conclusiones antes expuestas sobre la preferencia del uso de casposfungina en el contexto clínico de interés, basado en la seguridad del fármaco.

En cuanto a las revisiones sistemáticas que evalúan la seguridad de antifúngicos sistémicos, se identificaron tres publicaciones con hallazgos de interés. La primera fue una revisión sistemática de ECA que compararon la seguridad de una equinocandina con un triazol para la profilaxis o el tratamiento de una IFI probable o confirmada (J. F. Wang et al. 2015). Los resultados mostraron un menor riesgo de discontinuación debido a EA relacionados con el fármaco en los pacientes tratados equinocandinas en comparación con aquellos tratados con azoles (8 ensayos; 43/1226 frente a 95/1255; RR=0.47; IC del 95 %, 0.33 a 0.67), no existiendo heterogeneidad significativa entre los estudios ($p=0.31$, $I^2=15\%$). La segunda publicación fue una revisión sistemática de ECA que compararon la seguridad de casposfungina con L-AmB para la profilaxis o el tratamiento de una IFI probable o confirmada (Zhang et al. 2014). Los resultados mostraron un menor riesgo de EA clínicos (2 ensayos; 5/612 frente a 21/564; RR=0.20; IC del 95 %, 0.08 a 0.54; $I^2=0$), EA de laboratorio (2 ensayos; 126/612 frente a 175/564; RR=0.69; IC del 95 %, 0.57 a 0.84; $I^2=0$) y discontinuación debido a EA (2 ensayos; 59/580 frente a 86/588; RR=0.70; IC del 95 %, 0.51 a 0.95; $I^2=0$) en pacientes tratados casposfungina que en aquellos tratados con L-AmB. Y la tercera publicación fue una revisión sistemática de ECA para investigar la tolerabilidad de antifúngicos en la terapia empírica o definitiva para IFI (J. L. Wang et al. 2010). Los resultados mostraron tasas de discontinuación del tratamiento debido a EA de 13.4 % para las formulaciones de anfotericina B (41 ECA, $n=4775$), 9.5 % para voriconazol (3 ECA, $n=881$) y 3.8 % para casposfungina (5 ECA, $n=1075$). Así, los hallazgos de seguridad con

base en el análisis de grandes muestras de pacientes tratados con antifúngicos sistémicos corroboran que caspofungina (y en general, la clase equinocandinas) se tolera mejor que los otros antifúngicos de interés para el tratamiento de pacientes con AI. Por lo tanto, caspofungina es la opción de tratamiento más conveniente para la población de interés de la presente evaluación, que son pacientes con nefrotoxicidad o intolerancia al tratamiento con anfotericina B deoxicolato.

Por todo el expuesto, no hay estudios comparativos que permitan responder a la pregunta PICO de interés del presente dictamen. Además, basado en las recomendaciones de las guías de práctica clínica y en la evidencia que sustenta dichas recomendaciones, no es posible determinar la superioridad de isavuconazol, voriconazol o L-AmB sobre caspofungina en pacientes adultos con AI, nefrotoxicidad o intolerancia a anfotericina B deoxicolato y enfermedad aguda o progresiva, en términos de eficacia (respuesta antifúngica). Sin embargo, los resultados de seguridad reportados para cada uno de los antifúngicos evaluados en este dictamen muestran que caspofungina es el medicamento mejor tolerado y con menor tasa de discontinuación debido a EA que el resto de antifúngicos sistémicos; por lo que se considera que este medicamento es el más adecuado para tratar a la población de interés. Algunos aspectos adicionales que sustentan la preferencia de uso de caspofungina sobre el resto de antifúngicos es que, *i*) en el contexto clínico de interés de intolerancia previa, las GPC recomiendan el cambio a otra clase de antifúngicos, por lo que optar por una formulación de anfotericina B, como L-AmB, que comparte una alta tasa de nefrotoxicidad al igual que la anfotericina B deoxicolato, no sería lo apropiado; *ii*) los azoles de interés, voriconazol e isavuconazol, a diferencia de caspofungina, tienen evidencia limitada para el contexto de terapia de rescate o intolerancia, y la generalización de la información procedente de estudios realizados en el contexto de primera línea no es pertinente, principalmente porque los estudios excluyeron a los pacientes con nefrotoxicidad; *iii*) según la información de precios de EsSalud y/o DIGEMID, se estima que el costo del tratamiento mensual por paciente con isavuconazol supera en cinco veces el costo con caspofungina, el costo con L-AmB supera en 12 a 28 veces el costo con caspofungina, y el costo con voriconazol intravenoso (dependiendo de la marca del producto) puede exceder en 17 veces el costo con caspofungina. En ese sentido, el IETSI toma esto como un perfil de costo-oportunidad que no es posible asumir como favorable para cumplir el objetivo de EsSalud de maximizar los beneficios que otorga a los asegurados con los recursos con los que cuenta. Esto es importante porque financiar una tecnología que no ha probado ser más eficaz o segura que la alternativa actualmente disponible se traduciría en un gasto que hasta el momento no es posible justificar técnicamente.



VI. CONCLUSIONES

- El presente dictamen preliminar tuvo como objetivo evaluar la mejor evidencia sobre la eficacia y seguridad de las terapias antifúngicas intravenosas para la aspergilosis invasiva, en pacientes adultos con nefrotoxicidad o intolerancia a la anfotericina B deoxicolato y enfermedad aguda o progresiva (segunda línea de tratamiento). Las intervenciones de interés fueron el isavuconazol intravenoso, el voriconazol intravenoso y la L-AmB (intravenosa), y el comparador de interés fue la caspofungina. Los desenlaces de interés fueron la respuesta clínica, microbiológica y radiológica, la sobrevida global, la mortalidad, la calidad de vida y los eventos adversos.
- La evidencia disponible sobre la mejor alternativa antifúngica para pacientes con AI y nefrotoxicidad o intolerancia a anfotericina B deoxicolato (o tratamientos antifúngicos convencionales en general) es de baja calidad metodológica.
- La evidencia disponible sugiere, aunque con una gran incertidumbre, que los antifúngicos de interés para la presente evaluación (isavuconazol, voriconazol, L-AmB y caspofungina) tendrían similar eficacia, en términos de respuesta antifúngica, pero con diferentes perfiles de seguridad. De estos, caspofungina es el que tiene más evidencia en un contexto de intolerancia y sus estudios incluyen a la población de interés del presente dictamen preliminar.
- Caspofungina es mejor tolerado que otras clases de antifúngicos sistémicos, no habiéndose reportado eventos de nefrotoxicidad. En ese sentido, caspofungina sería el fármaco más adecuado para tratar a la población de interés del presente dictamen.
- De manera adicional, es importante resaltar que optar por el uso de caspofungina, en lugar de los otros antifúngicos evaluados, es una decisión con mejor perfil de costo-oportunidad; ya que este fármaco tiene los costos más asequibles a nivel institucional.
- Por lo expuesto, el IETSI no aprueba el uso de isavuconazol intravenoso, voriconazol intravenoso y L-AmB (intravenosa) en pacientes adultos con AI, nefrotoxicidad o intolerancia a la anfotericina B deoxicolato y enfermedad aguda o progresiva.



VII. RECOMENDACIONES



Se recomienda que los especialistas utilicen los productos farmacéuticos disponibles en el Petitorio Farmacológico de EsSalud; para el tratamiento de pacientes adultos con aspergilosis invasiva, nefrotoxicidad o intolerancia a la anfotericina B deoxicolato y enfermedad aguda o progresiva se tiene disponible en la institución el producto farmacéutico caspofungina, producto recomendado como terapia de rescate por diversas sociedades científicas especializadas en el tratamiento de la AI (Ruhnke et al. 2020; Garcia-Vidal et al. 2019; Tissot et al. 2017; Patterson et al. 2016). Asimismo, se recomienda que, en caso de identificar nueva evidencia que responda a la pregunta PICO de interés, los especialistas envíen sus propuestas para ser evaluadas en el marco de la Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016.



VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Bellomo, Rinaldo, Claudio Ronco, John A. Kellum, Ravindra L. Mehta, and Paul Palevsky. 2004. "Acute Renal Failure - Definition, Outcome Measures, Animal Models, Fluid Therapy and Information Technology Needs: The Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group." *Critical Care (London, England)* 8 (4). doi:10.1186/cc2872.

Bongomin, Felix, Sara Gago, Rita O. Oladele, and David W. Denning. 2017. "Global and Multi-National Prevalence of Fungal Diseases—estimate Precision." *Journal of Fungi* 3 (57). doi:10.3390/jof3040057.

Cornely, O. A., S. Arikan-Akdagli, E. Dannaoui, A. H. Groll, K. Lagrou, A. Chakrabarti, F. Lanternier, et al. 2014. "ESCMID and ECMM Joint Clinical Guidelines for the Diagnosis and Management of Mucormycosis 2013." *Clinical Microbiology and Infection: The Official Publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* 20 Suppl 3 (April): 5–26. doi:10.1111/1469-0691.12371.

Cornely, O. A., J. Maertens, M. Bresnik, R. Ebrahimi, A. J. Ullmann, E. Bouza, C. P. Heussel, et al. 2007. "Liposomal Amphotericin B as Initial Therapy for Invasive Mold Infection: A Randomized Trial Comparing a High-Loading Dose Regimen with Standard Dosing (AmBiLoad Trial)." *Clinical Infectious Diseases* 44 (May): 1289–97. doi:10.1086/514341.

DIGEMID - MINSA. 2020a. "Consulta de Fichas Técnicas de Especialidades Farmacéuticas." Accessed October 5. <http://www.digemid.minsa.gob.pe/FichasTecnicas/Principal/BuscarFichaTecnica.aspx>.

———. 2020b. "Observatorio de Productos Farmacéuticos." Accessed October 6. <http://observatorio.digemid.minsa.gob.pe/>.

———. 2020c. "Registro Sanitario de Productos Farmacéuticos." Accessed October 5. <http://www.digemid.minsa.gob.pe/ProductosFarmaceuticos/principal/pages/Default.aspx>.

Egerer, Gerlinde, Dietmar Reichert, Mathias W. Pletz, Peter Kaskel, Karl J. Krobot, and Johan Maertens. 2012. "Caspofungin for Treatment of Invasive Aspergillosis in Germany: Results of a Pre-Planned Subanalysis of an International Registry." *European Journal of Medical Research* 17 (1). BioMed Central Ltd: 7. doi:10.1186/2047-783X-17-7.

European Medicines Agency. 2020. "Find Medicines." Accessed October 6. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines>.

García-Vidal, Carolina, Ana Alastruey-Izquierdo, Manuela Aguilar-Guisado, Jordi Carratalà, Carmen Castro, Mario Fernández-Ruiz, José María Aguado, et al. 2019. "Executive Summary of Clinical Practice Guideline for the Management of Invasive Diseases Caused by Aspergillus: 2018 Update by the GEMICOMED-SEIMC/REIPI." *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica* 37 (8): 535–41. doi:10.1016/j.eimc.2018.03.018.

Girois, S. B., F. Chapuis, E. Decullier, and B. G.P. Revol. 2006. "Adverse Effects of Antifungal Therapies in Invasive Fungal Infections: Review and Meta-Analysis." *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* 25 (2): 138–49. doi:10.1007/s10096-005-0080-0.





Hachem, Ray Y., Maha R. Bektour, Hend A. Hanna, Rola N. Husni, Harrys A. Torres, Claude Afif, Dimitrios P. Kontoyiannis, and Issam I. Raad. 2008. "Amphotericin B Lipid Complex versus Liposomal Amphotericin B Monotherapy for Invasive Aspergillosis in Patients with Hematologic Malignancy." *Cancer* 112 (6): 1282–87. doi:10.1002/cncr.23311.

Herbrecht, Raoul, David W. Denning, Thomas F. Patterson, John E. Bennett, Reginald E. Greene, Jörg-W. Oestmann, Winfried V. Kern, et al. 2002. "Voriconazole versus Amphotericin B for Primary Therapy of Invasive Aspergillosis." *New England Journal of Medicine* 347 (6): 408–15. doi:10.1056/NEJMoa020191.

Hiemenz, J. W., I. I. Raad, J. A. Maertens, R. Y. Hachem, A. J. Saah, C. A. Sable, J. A. Chodakewitz, et al. 2010. "Efficacy of Caspofungin as Salvage Therapy for Invasive Aspergillosis Compared to Standard Therapy in a Historical Cohort." *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* 29 (11): 1387–94. doi:10.1007/s10096-010-1013-0.

IETSI-EsSalud. 2020. "Petitorio Farmacológico de ESSALUD Actualizado Hasta Resolución N° 100-IETSI-ESSALUD-2020."
http://www.essalud.gob.pe/ietsi/eval_prod_farm_otros_normatv.html.

Maertens, Johan A., Issam I. Raad, Kieren A. Marr, Thomas F. Patterson, Dimitrios P. Kontoyiannis, Oliver A. Cornely, Eric J. Bow, et al. 2016. "Isavuconazole versus Voriconazole for Primary Treatment of Invasive Mould Disease Caused by Aspergillus and Other Filamentous Fungi (SECURE): A Phase 3, Randomised-Controlled, Non-Inferiority Trial." *The Lancet* 387 (10020): 760–69. doi:10.1016/S0140-6736(15)01159-9.

Maertens, Johan, Gerlinde Egerer, Wan S. Shin, Dietmar Reichert, Michael Stek, Sheenu Chandwani, Malathi Shivaprakash, and Claudio Viscoli. 2010. "Caspofungin Use in Daily Clinical Practice for Treatment of Invasive Aspergillosis: Results of a Prospective Observational Registry." *BMC Infectious Diseases* 10. doi:10.1186/1471-2334-10-182.

Maertens, Johan, Issam Raad, George Petrikos, Marc Boogaerts, Dominik Selleslag, Finn B. Petersen, Carole A. Sable, et al. 2004. "Efficacy and Safety of Caspofungin for Treatment of Invasive Aspergillosis in Patients Refractory to or Intolerant of Conventional Antifungal Therapy." *Clinical Infectious Diseases* 39 (11): 1563–71. doi:10.1086/423381.

Morrissey, C. O., M. A. Slavin, M. A. O'Reilly, J. R. Daffy, J. F. Seymour, A. P. Schwarzer, and J. Szer. 2007. "Caspofungin as Salvage Monotherapy for Invasive Aspergillosis in Patients with Haematological Malignancies or Following Allogeneic Stem Cell Transplantation: Efficacy and Concomitant Cyclosporin A." *Mycoses* 50 (SUPPL. 1): 24–37. doi:10.1111/j.1439-0507.2007.01377.x.

Ng, Tony T. C., and David W. Denning. 1995. "Liposomal Amphotericin B (AmBisome) Therapy in Invasive Fungal Infections." *Archives of Internal Medicine* 155 (10): 1093. doi:10.1001/archinte.1995.00430100129015.

Patterson, Thomas F., George R. Thompson, David W. Denning, Jay A. Fishman, Susan Hadley, Raoul Herbrecht, Dimitrios P. Kontoyiannis, et al. 2016. "Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Aspergillosis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America." *Clinical Infectious Diseases* 63 (4): e1–60. doi:10.1093/cid/ciw326.

Patterson, Thomas F. 2020. "Treatment and Prevention of Invasive Aspergillosis (Updated Jul 18, 2020)." In *UpToDate [Internet]*, edited by Carol A Kauffman and Sheila Bond. Waltham, MA:



UpToDate. www.uptodate.com.



Perfect, John R., Kieren A. Marr, Thomas J. Walsh, Richard N. Greenberg, Bertrand DuPont, Julián De La Torre-Cisneros, Gudrun Just-Nübling, et al. 2003. "Voriconazole Treatment for Less-Common, Emerging, or Refractory Fungal Infections." *Clinical Infectious Diseases* 36 (9): 1122–31. doi:10.1086/374557.

Raad, Issam I., H. A. Hanna, M. Boktour, Y. Jiang, H. A. Torres, C. Afif, D. P. Kontoyiannis, and R. Y. Hachem. 2008. "Novel Antifungal Agents as Salvage Therapy for Invasive Aspergillosis in Patients with Hematologic Malignancies: Posaconazole Compared with High-Dose Lipid Formulations of Amphotericin B Alone or in Combination with Caspofungin." *Leukemia* 22 (3): 496–503. doi:10.1038/sj.leu.2405065.

Raad, Issam I., Aline El Zakhem, Gilbert El Helou, Ying Jiang, Dimitrios P. Kontoyiannis, and Ray Hachem. 2015. "Clinical Experience of the Use of Voriconazole, Caspofungin or the Combination in Primary and Salvage Therapy of Invasive Aspergillosis in Haematological Malignancies." *International Journal of Antimicrobial Agents* 45 (3). Elsevier B.V.: 283–88. doi:10.1016/j.ijantimicag.2014.08.012.



Ringden, O., F. Meunier, J. Tollemar, P. Ricci, S Tura, E Kuse, M. A. Viviani, et al. 1991. "Efficacy of Amphotericin B Encapsulated in Liposomes (AmBisome) in the Treatment of Invasive Fungal Infections in Immunocompromised Patients." *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 28 (suppl B): 73–82. doi:10.1093/jac/28.suppl_B.73.

Ruhnke, Markus, Oliver A. Cornely, Martin Schmidt-Hieber, Nael Alakel, Boris Boell, Dieter Buchheidt, Maximilian Christopeit, et al. 2020. "Treatment of Invasive Fungal Diseases in Cancer Patients—Revised 2019 Recommendations of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO)." *Mycoses* 63 (7): 653–82. doi:10.1111/myc.13082.

Sistema SAP - EsSalud. 2020. "Sistema Informático SAP - EsSalud."



Stevens, David A., Virginia L. Kan, Marc A. Judson, Vicki A. Morrison, Stephen Dummer, David W. Denning, John E. Bennett, Thomas J. Walsh, Thomas F. Patterson, and George A. Pankey. 2000. "Practice Guidelines for Diseases Caused by Aspergillus." *Infectious Diseases Society of America.* *Clinical Infectious Diseases* 30: 696–709. doi:10.1086/313756.

Tissot, Frederic, Samir Agrawal, Livio Pagano, Georgios Petrikos, Andreas H. Groll, Anna Skiada, Cornelia Lass-Flörl, Thierry Calandra, Claudio Viscoli, and Raoul Herbrecht. 2017. "ECIL-6 Guidelines for the Treatment of Invasive Candidiasis, Aspergillosis and Mucormycosis in Leukemia and Hematopoietic Stem Cell Transplant Patients." *Haematologica* 102 (3): 433–44. doi:10.3324/haematol.2016.152900.

U.S. Food and Drug Administration. 2020. "FDA Approved Drug Products." Accessed October 6. <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/>.

Ullmann, A. J., J. M. Aguado, S. Arian-Akdagli, D. W. Denning, A. H. Groll, K. Lagrou, C. Lass-Flörl, et al. 2018. "Diagnosis and Management of Aspergillus Diseases: Executive Summary of the 2017 ESCMID-ECMM-ERS Guideline." *Clinical Microbiology and Infection* 24 (1): e1–38. doi:10.1016/j.cmi.2018.01.002.

Wang, J. F., Y. Xue, X. B. Zhu, and H. Fan. 2015. "Efficacy and Safety of Echinocandins versus



Triazoles for the Prophylaxis and Treatment of Fungal Infections: A Meta-Analysis of RCTs.” *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* 34 (4): 651–59. doi:10.1007/s10096-014-2287-4.

Wang, Jiun Ling, Chia Hsui Chang, Yinong Young-Xu, and K. Arnold Chan. 2010. “Systematic Review and Meta-Analysis of the Tolerability and Hepatotoxicity of Antifungals in Empirical and Definitive Therapy for Invasive Fungal Infection.” *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 54 (6): 2409–19. doi:10.1128/AAC.01657-09.

Zhang, Jin Yu, Yi Zhen Gong, Ke Wang, Jin Liang Kong, and Yi Qiang Chen. 2014. “Caspofungin versus Liposomal Amphotericin B for Treatment of Invasive Fungal Infections or Febrile Neutropenia.” *Chinese Medical Journal* 127 (4): 753–57. doi:10.3760/cma.j.issn.0366-6999.20132680.





IX. MATERIAL SUPLEMENTARIO

Tabla 1. Estrategia de Búsqueda Bibliográfica en PubMed

Base de datos	PubMed (https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/advanced/) Fecha de búsqueda: 23 de noviembre del 2020	Resultados
Estrategia	#1 Aspergillosis[MeSH] OR aspergillosis[tiab]	20637
	#2 Isavuconazole[Supplementary Concept] OR Isavuconazole[tiab] OR cresemba[tiab]	523
	#3 Voriconazole[MeSH] OR voriconazole[tiab] OR Vfend[tiab]	6999
	#4 "liposomal amphotericin B"[Supplementary Concept] OR "liposomal amphotericin B"[tiab] OR "L-AmB"[tiab] OR ambisome[tiab]	3393
	#5 Caspofungin[MeSH] OR caspofungin[tiab] OR cancidas[tiab]	3076
	#6 #1 AND (#2 OR #3 OR #4) AND #5	405

Tabla 2. Estrategia de Búsqueda Bibliográfica en Cochrane

Base de datos	Cochrane Library (https://www.cochranelibrary.com/advanced-search) Fecha de búsqueda: 23 de noviembre del 2020	Resultados
Estrategia	#1 invasive aspergillosis	274
	#2 Isavuconazole	52
	#3 liposomal amphotericin B	349
	#4 voriconazole	446
	#5 caspofungin	175
	#6 #1 AND (#2 OR #3 OR #4) AND #5	27

Tabla 3. Estrategia de Búsqueda Bibliográfica en LILACS

Base de datos	LILACS (https://pesquisa.bvsalud.org/portal/advanced/?lang=es) Fecha de búsqueda: 23 de noviembre del 2020	Resultados
Estrategia	#1 (tw:(aspergilosis)) AND (tw:(isavuconazol)) AND (tw:(caspofungina))	0
	#2 (tw:(aspergilosis)) AND (tw:(voriconazol)) AND (tw:(caspofungina))	6
	#3 (tw:(aspergilosis)) AND (tw:(anfotericina B liposomal)) AND (tw:(caspofungina))	2

