



PERÚ

Ministerio  
de Salud

Viceministerio  
de Salud Pública

Dirección General  
de Medicamentos,  
Insumos y Drogas

# EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA

REVISIÓN RÁPIDA N° 05-2021

POSACONAZOL 100 mg

PROFILAXIS EN PACIENTES CON NEUTROPENIA SEVERA  
POR QUIMIOTERAPIA DE INDUCCIÓN O TRASPLANTE  
ALOGÉNICO DE MÉDULA ÓSEA, CON NEOPLASIA  
HEMATOLÓGICA CON ALTO RIESGO DE INFECCIÓN  
FÚNGICA INVASIVA

(Proceso de actualización del Petitorio Único de Medicamentos Esenciales  
- PNUME)

Lima, febrero de 2021

*Dirección de Farmacovigilancia, Acceso y Uso - DFAU*  
*Unidad Funcional de Uso Racional de Medicamentos - UFURM*

## **Ministerio de Salud (MINSa). Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas**

Carmen Teresa Ponce Fernandez

Directora General de la Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas DIGEMID

Maruja Crisante Núñez

Director Ejecutivo de la Dirección de Farmacovigilancia, Acceso y Uso - DFAU

Jenner Iván Solis Ricra

Jefe de la Unidad Funcional de Uso Racional de Medicamentos –UFURM.

### **Equipo Técnico Decisor - PNUME:**

Representantes de la Dirección General de Intervenciones Estratégicas en Salud Pública (DGIESP), el Seguro Integral de Salud (SIS), el Seguro Social de Salud (ESSALUD), de la Superintendencia Nacional de Salud (SUSALUD), del Ministerio de Defensa (MINDEF), del Ministerio del Interior (MININTER) y la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID).

### **Equipo Técnico Facilitador:**

Área de Selección y Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

### **Fuente de financiación:**

Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas-MINSA, en el marco del Plan Operativo Institucional del Pliego 011-Ministerio de Salud.

### **Conflicto de intereses:**

Los participantes en la elaboración de este documento declaran, que no existe ningún conflicto de interés invalidante de tipo financiero, intelectual, de pertenencia o familiar que afecte el desarrollo de la evaluación de la tecnología.

### **Citación:**

Este documento deberá citarse de la siguiente manera:

DIGEMID-MINSA. Posaconazol 100 mg tableta como profilaxis en pacientes con neutropenia severa por quimioterapia de inducción o trasplante alogénico de médula ósea, con neoplasia hematológica con alto riesgo de infección fúngica invasiva. Evaluación de Tecnología Sanitaria. Revisión rápida N°05-2021. Lima, Perú. Febrero de 2021.

### **Correspondencia:**

Para enviar sus comentarios sobre esta evaluación, escriba a: [eurm.digemid@minsa.gob.pe](mailto:eurm.digemid@minsa.gob.pe)

Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas – DIGEMID

Dirección de Farmacovigilancia, Acceso y Uso-DFAU

Av. Parque de las Leyendas N°240.

Torre B Of. 803 - Urbanización Pando

San Miguel. Lima 32, Perú

<https://www.digemid.minsa.gob.pe/>

## I. ANTECEDENTES

El Seguro social (EsSalud) solicita la inclusión de Posaconazol 100mg tableta al Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME) como profilaxis en pacientes con neutropenia severa por quimioterapia de inducción o trasplante alogénico de médula ósea, con neoplasia hematológica con alto riesgo de infección fúngica invasiva.

## II. DATOS DE LA SOLICITUD

<b>Medicamento solicitado:</b>	POSACONAZOL 100 mg Tableta
<b>Indicación específica:</b>	Profilaxis en pacientes con neutropenia severa por quimioterapia de inducción o trasplante alogénico de médula ósea, con neoplasia hematológica con alto riesgo de infección fúngica invasiva
<b>Institución que lo solicita:</b>	EsSalud
<b>Motivo de la solicitud</b>	Alternativas al PNUME

## III. DATOS DEL MEDICAMENTO

<b>Denominación Común Internacional:</b>	POSACONAZOL
<b>Formulación propuesta para revisión</b>	POSACONAZOL 100 mg Tableta
<b>Verificación de Registro Sanitario (RS):</b>	Posaconazol 100 mg: 01 RS vigentes <sup>1</sup>
<b>Alternativas de PNUME</b>	-

## IV. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN

### a. PREGUNTA CLÍNICA

¿Será el posaconazol tabletas más eficaz, efectivo y seguro que el placebo o el tratamiento de soporte en pacientes con neutropenia severa por quimioterapia de inducción o trasplante alogénico de médula ósea, con neoplasia hematológica con alto riesgo de infección fúngica invasiva?

<b>P</b>	Pacientes con neutropenia severa por quimioterapia de inducción o trasplante alogénico de médula ósea, con neoplasia hematológica con alto riesgo de infección fúngica invasiva.
<b>I</b>	Posaconazol 100 mg
<b>C</b>	Tratamiento de soporte o placebo
<b>O</b>	Eficacia/efectividad: calidad de vida, aparición o tasa de infección micótica, respuesta clínica, respuesta micológica Seguridad: eventos adversos

### b. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN

#### Tipos de estudios:

La estrategia de búsqueda sistemática de información científica para el desarrollo del presente informe se realizó siguiendo las recomendaciones de la pirámide jerárquica de la evidencia propuesta por Haynes<sup>2</sup> y se consideró los siguientes estudios:

<sup>1</sup> Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas. Registro de Productos Farmacéuticos [Internet]. Ministerio de Salud. [citado 13 Nov 2020]. Disponible en: <http://www.digemid.minsa.gob.pe/ProductosFarmaceuticos/principal/pages/Default.aspx>

- Sumarios y guías de práctica clínica.
  - Revisiones sistemáticas y/o meta-análisis.
  - Ensayos Controlados Aleatorizados (ECA)
  - Estudios Observacionales (cohortes, caso y control, descriptivos)
- No hubo limitaciones acerca de la fecha de publicación o el idioma para ningún estudio.

#### Fuentes de información:

- De acceso libre
  - Bases de datos: TripDataBase, Pubmed, University of York Centre for Reviews and Dissemination (CDR) The International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INHATA), GENESIS, Medscape, Medline, The Cochrane Library, ICI SISMED, SEACE, Observatorio Peruano de Productos Farmacéuticos.
  - Páginas web de la Organización Mundial de la Salud, Organización Panamericana de la Salud, Agencias Reguladoras de Países de Alta Vigilancia Sanitaria, NICE, SIGN y otras páginas (colegios, sociedades, asociaciones, revistas médicas)
- Bases de datos de acceso institucional del Centro Nacional de Documentación e Información de Medicamentos (CENADIM-DIGEMID): DynaMed, UpToDate, BestPractice, Micromedex, Uppsala Monitoring.

Fecha de búsqueda: la búsqueda sistemática se limitó a estudios publicados hasta enero de 2021.

## V. INFORMACIÓN QUE SOPORTE LA RELEVANCIA PARA LA SALUD PÚBLICA

### a. Epidemiología

Alrededor de 1.2 billones de personas en todo el mundo padecen infecciones fúngicas y la aparición de estas infecciones han aumentado significativamente en los últimos años, debido a un aumento en el número de pacientes inmunodeprimidos como pacientes con SIDA o con cáncer, con trasplantes de órganos o enfermedades autoinmunes que requieren terapia inmunosupresora. A diferencia de las infecciones superficiales que causan enfermedades locales, benignas o autolimitadas, las infecciones fúngicas invasivas (IFI) están profundamente arraigadas e incluyen infecciones del torrente sanguíneo y sistémicas, así como la infección de órganos específicos. Las IFI son causadas frecuentemente por hongos patógenos como *Candida* y *Cryptococcus*; hongos filamentosos como *Aspergillus*, *Fusarium* o *Mucor*, o hongos dimórficos con menor frecuencia, incluidos *Coccidioides*, *Blastomyces* o *Histoplasma*.<sup>3</sup>

La aspergilosis es una causa importante de enfermedad fúngica invasiva que tiende a afectar a pacientes inmunodeprimidos. Un gran estudio de análisis poblacional realizado en Francia durante 10 años demostró una incidencia de aspergilosis invasiva del 4,4% por año con tasas de 1,1-1,8 por 100.000 habitantes. La enfermedad subyacente tiende a determinar el riesgo de que un paciente desarrolle aspergilosis invasiva. En un estudio grande que analizó a 960 pacientes con aspergilosis invasiva, el 48,3% tenía una neoplasia maligna hematológica subyacente, el 29,2% eran receptores de trasplantes de órganos sólidos y el 27,9% eran receptores de trasplantes de células madre hematopoyéticas (TCMH).<sup>4</sup>

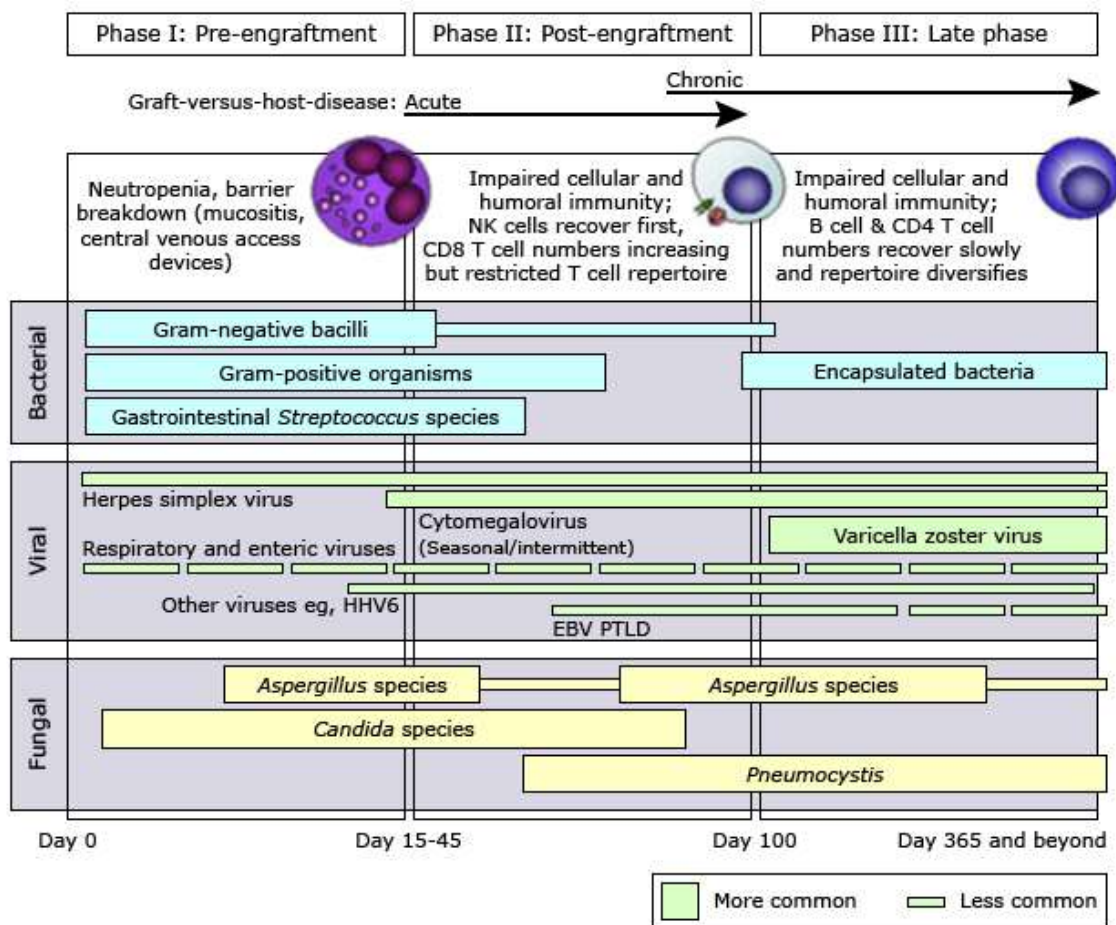
<sup>2</sup> Alper BS, Haynes RB. EBHC pyramid 5.0 for accessing preappraised evidence and guidance. *Evid Based Med.* 2016;21(4):123-5.

<sup>3</sup> Chang YL, Yu SJ, Heitman J, Wellington M, Chen YL. New facets of antifungal therapy. *Virulence.* 2017;8(2):222-236.

<sup>4</sup> Enoch DA, Yang H, Aliyu SH, Micallef C. The Changing Epidemiology of Invasive Fungal Infections. *Human Fungal Pathogen Identification*, 2016, 17–65.

**b. Características generales**

Tanto las levaduras como los mohos causan infecciones fúngicas invasivas graves en los receptores de trasplante de células hematopoyéticas (TCH) (Figura 1) y en pacientes con neoplasias hematológicas. Antes del uso rutinario de profilaxis antifúngica, la *Candida spp* representaba la mayoría de las infecciones fúngicas que ocurrían durante el período previo al injerto de TCH, seguida de *Aspergillus spp*. Recientemente, *Aspergillus* ha superado a *Candida* como causa de infecciones fúngicas invasivas en receptores de TCH, asociadas con el uso de profilaxis antifúngica eficaz dirigida a *Candida spp*. Ambos patógenos están asociados con un riesgo sustancial de mortalidad.<sup>5</sup>



**Figura 1.** Fases de las infecciones oportunistas entre los receptores de trasplantes de células hematopoyéticas alogénicas.

**VI. DESCRIPCIÓN DEL MEDICAMENTO A EVALUAR**

**FARMACOCINÉTICA:**

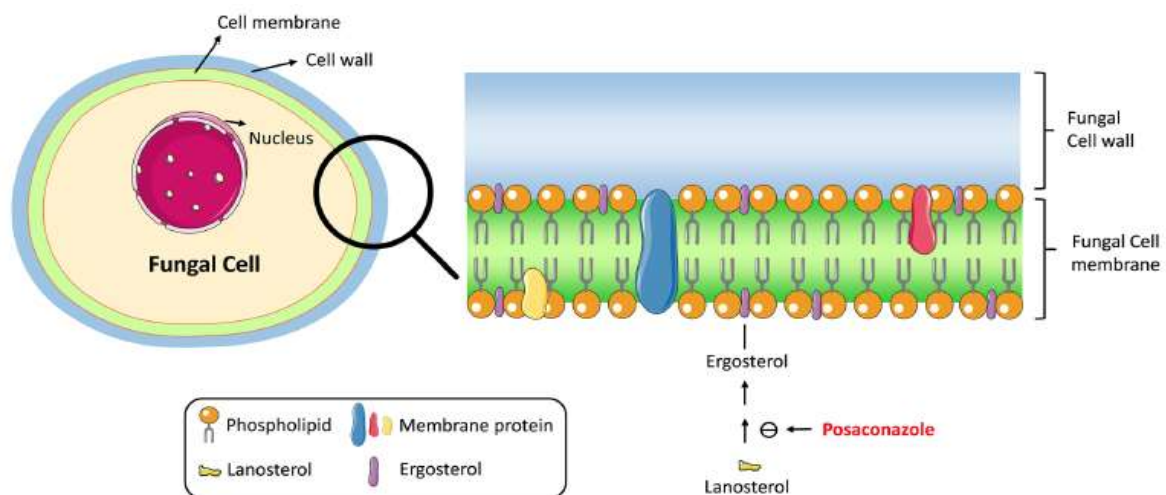
Los dos parámetros relevantes para la absorción oral son la constante de velocidad de absorción ( $k_a$ ) que describe la velocidad de absorción, y la biodisponibilidad ( $F$ ) que describe el grado de absorción. Para la tableta de liberación retardada, se ha reportado valores de  $k_a$  ( $0,59 \text{ h}^{-1}$  y  $0,85 \text{ h}^{-1}$ ), siendo la variabilidad interindividual de  $k_a$  (57,5%) que

<sup>5</sup> Windgard JR. Prophylaxis of invasive fungal infections in adult hematopoietic cell transplant recipients [Internet]. UpToDate. 2020 [citado 08 mar 2021]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/prophylaxis-of-invasive-fungal-infections-in-adult-hematopoietic-cell-transplant-recipients>

es tan alta como con la suspensión oral. La ingesta de alimentos demostró estar asociada con un aumento de la  $k_a$ , pero sin una influencia clínicamente relevante, ya que no tuvo ningún impacto sobre la biodisponibilidad o los parámetros de exposición en estado estacionario. La absorción oral de posaconazol es variable (8 a 47%) y puede verse alterada en pacientes con falta de apetito, náuseas, diarrea, trastornos gastrointestinales y en pacientes que reciben terapias supresoras de ácido. La coadministración con antiácidos, IBP, antagonistas funcionales del receptor  $H_2$  o metoclopramida demostró tener un impacto no clínicamente relevante sobre la biodisponibilidad de posaconazol en una población sana que recibió el comprimido de liberación retardada. Las comidas ricas en grasas podrían aumentar modestamente el área bajo la curva (AUC) de posaconazol en un 50%. Se encontró que el AUC y la concentración máxima ( $C_{máx}$ ) después de una dosis única de 100 mg del comprimido de posaconazol de liberación retardada a voluntarios sanos en ayunas eran similares a la suspensión oral en condiciones de alimentación usando la misma dosis. El posaconazol se une a las proteínas plasmáticas en más del 98%, predominantemente a la albúmina, aunque esto no limita la distribución extravascular del posaconazol. El Vd de posaconazol es relativamente grande, con valores de 61,6 L y 181 L para el volumen de distribución (Vd) central y periférico, respectivamente. Al igual que otros triazoles, el posaconazol inhibe el CYP3A4; sin embargo, a diferencia del voriconazol, CYP2C9, CYP2C19 y otras isoenzimas CYP no son afectadas. Aproximadamente, el 17% es glucuronidado por UGT1A4 y el resto se elimina sin cambios.<sup>6,7</sup>

## MECANISMOS DE ACCIÓN

Al igual que otros derivados de azol, el posaconazol inhibe la enzima lanosterol  $14\alpha$ -desmetilasa y, en consecuencia, inhibe la biosíntesis de ergosterol, que es un componente esencial de la membrana celular de los hongos (Figura 2). Esto da como resultado una acumulación de precursores de esteroides metilados y el agotamiento del ergosterol dentro de la membrana celular, lo que debilita la estructura y función de la membrana celular de los hongos.<sup>8</sup>



**Figura 2.** Mecanismo de acción del posaconazol

<sup>6</sup> Chen L, Krekels EHJ, Verweij PE, Buil JB, Knibbe CAJ, Brüggemann RJM. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Posaconazole. *Drugs*. 2020;80(7):671-695.

<sup>7</sup> Stockmann C, Constance JE, Roberts JK, Olson J, Doby EH, Ampofo K, Stiers J, Spigarelli MG, Sherwin CM. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of antifungals in children and their clinical implications. *Clin Pharmacokinet*. 2014;53(5):429-54.

<sup>8</sup> Chen L, Krekels EHJ, Verweij PE, Buil JB, Knibbe CAJ, Brüggemann RJM. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Posaconazole. *Drugs*. 2020;80(7):671-695.

## VII. TRATAMIENTO

### a. SUMARIOS

#### DYNAMED

Según *Dynamed*, los patógenos fúngicos comunes en infecciones invasivas incluyen:<sup>9</sup>

- Levadura, como: *Candida* y *Cryptococcus*
- Hongos filamentosos, como: *Aspergillus*
- Hongos dimórficos, como: *Blastomyces*, *Histoplasma* o *Coccidioides*

#### Aspergilosis invasiva: profilaxis<sup>10</sup>

##### Recomendaciones

***Infectious Disease Society of America (IDSA)***, sobre la protección de los pacientes susceptibles de la aspergilosis.

- Administrar interferón gamma recombinante en pacientes con enfermedad granulomatosa crónica (*IDSA: Recomendación fuerte, evidencia de alta calidad*)
- Proporcionar profilaxis antifúngica contra la aspergilosis durante neutropenia prolongada en pacientes con alto riesgo de aspergilosis invasiva (*IDSA: Recomendación fuerte, evidencia de alta calidad*), las opciones incluyen:
  - Posaconazol (*IDSA: Recomendación fuerte, evidencia de alta calidad*), dado como:
    - Suspensión oral (200 mg por vía oral cada 8 horas)
    - Tableta (300 mg por vía oral dos veces al día durante 1 día, luego 300 mg/día por vía oral)
    - Parenteral (300 mg IV dos veces al día durante 1 día, luego 300 mg/día IV)
  - Voriconazol 200 mg por vía oral dos veces al día (*IDSA: Recomendación fuerte, evidencia de calidad moderada*)
  - Micafungina 50-100 mg IV al día (*recomendación débil de la IDSA, evidencia de baja calidad*)
  - Las opciones alternativas incluyen:
    - Itraconazol 200 mg en suspensión por vía oral dos veces al día (*eficaz, pero puede estar limitado por la absorción y la tolerabilidad*) (*IDSA: Recomendación fuerte, evidencia de calidad moderada*).
    - Caspofungina 50 mg IV al día (*probablemente eficaz*) (*IDSA: Recomendación débil, evidencia de baja calidad*).
  - No coadministrar azoles con otros agentes que se sabe que tienen toxicidades potenciales como alcaloides de la vinca (*IDSA: Recomendación fuerte, evidencia de calidad moderada*).
- Proporcionar profilaxis a receptores de trasplantes alogénicos de células madre hematopoyéticas con enfermedad de injerto contra huésped (EICH) que tienen un alto riesgo de aspergilosis invasiva (*IDSA: Recomendación fuerte, evidencia de alta calidad*)
  - El régimen preferido es posaconazol (*IDSA: Recomendación fuerte, evidencia de alta calidad*), dado como:
    - Suspensión oral (200 mg por vía oral cada 8 horas).
    - Tableta (300 mg por vía oral dos veces al día durante 1 día, luego 300 mg/día por vía oral).
    - Parenteral (300 mg IV dos veces al día durante 1 día, luego 300 mg/día IV).

<sup>9</sup> DynaMed [Internet]. Ipswich (MA): EBSCO Information Services. 1995 - . Record No. T922758, Overview of Systemic Antifungal Therapy; [actualizado 03 Dic 2018, citado 19 Mar 2021]. Disponible en: <https://www.dynamed.com/topics/dmp~AN~T922758>

<sup>10</sup> DynaMed [Internet]. Ipswich (MA): EBSCO Information Services. 1995 - . Record No. T115708, Invasive Aspergillosis; [actualizado 30 Nov 2018, citado 19 Mar 2021]. Disponible en: <https://www.dynamed.com/topics/dmp~AN~T115708>

- Continuar la profilaxis antimicótica durante la inmunosupresión (mientras recibe un equivalente de corticosteroides >1 mg/kg de prednisona al día y/u otras terapias anti-EICH) (IDSA: Recomendación fuerte, evidencia de alta calidad).
- Proporcionar profilaxis antimicótica con triazoles sistémicos (como voriconazol o itraconazol) o amfotericina B inhalada durante 3-4 meses después del trasplante de pulmón (IDSA: Recomendación fuerte, evidencia de calidad moderada).
  - En pacientes con colonización por mohos antes o después del trasplante, mohos identificados en pulmones explantados, infecciones fúngicas de los senos nasales y receptores de trasplante unipulmonar, se prefiere voriconazol o itraconazol sistémico (IDSA: Recomendación débil, evidencia de baja calidad)
  - En pacientes que reciben inmunosupresión suplementaria con timoglobulina, alemtuzumab o corticosteroides en dosis altas, reiniciar la profilaxis antifúngica (IDSA: Recomendación fuerte, evidencia de calidad moderada)

**European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases/European Confederation of Medical Mycology/European Respiratory Society (ESCMID/ECMM/ERS),** sobre la prevención de la aspergilosis

- Profilaxis primaria para adultos con neoplasias hematológicas en riesgo de aspergilosis invasiva (Tabla 1)

**Tabla 1.** Profilaxis primaria para adultos con neoplasias hematológicas en riesgo de aspergilosis invasiva

Población de pacientes		Medicación
Pacientes con neoplasias hematológicas como leucemia mieloide aguda con neutropenia profunda y prolongada.		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Posaconazol 200 mg por vía oral 3 veces/día en suspensión o tableta de 300 mg una vez/día (ESCMID/ECMM/ERS Grado A, Nivel I).</li> <li>• Amfotericina B liposomal 12,5 mg nebulizados dos veces/semana con fluconazol (ESCMID/ECMM/ERS Grado B, Nivel I).</li> <li>• Amfotericina B complejo lipídico 3 mg/kg IV 3 veces/semana (ESCMID/ECMM/ERS Grado C, Nivel IIh).</li> <li>• Amfotericina B liposomal (ESCMID/ECMM/ERS Grado C, Nivel IIu), dosis potenciales:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>- 10 mg/kg IV cada 7 días.</li> <li>- 50 mg IV cada 2 días.</li> <li>- 15 mg/kg cada 14 días</li> <li>- Voriconazol (sin dosis definida) (ESCMID/ECMM/ERS Grado C, Nivel IIt).</li> <li>- Micafungina 50 mg IV una vez al día (ESCMID/ECMM/ERS Grado C, Nivel IIt).</li> <li>- Itraconazol 400 mg/día como solución oral (ESCMID/ECMM/ERS Grado D, Nivel II).</li> </ul> </li> </ul>
Receptores de TCMH alogénico	Hasta recuperación de los neutrófilos	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Posaconazol 200 mg por vía oral 3 veces/día en suspensión o tabletas de 300 mg una vez/día (ESCMID/ECMM/ERS Grado B, Nivel IIt).</li> </ul>

		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Amfotericina B liposomal 12,5 mg nebulizados dos veces/semana con fluconazol (ESCMID/ECMM/ERS Grado B, Nivel II).</li> <li>• Voriconazol 200 mg por vía oral dos veces/día (ESCMID/ECMM/ERS Grado C, Nivel I).</li> <li>• Micafungina 50 mg IV una vez/día (ESCMID/ECMM/ERS Grado C, Nivel I).</li> <li>• Itraconazol 400 mg/día como solución oral (ESCMID/ECMM/ERS Grado D, Nivel I).</li> </ul>
	Después de la recuperación de neutrófilos, sin EICH	Cualquier agente antifúngico (ESCMID/ECMM/ERS Grado D, Nivel III).
	Con EICH de moderada a grave y/o inmunosupresión intensificada.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Posaconazol 200 mg por vía oral 3 veces/día en suspensión o tabletas de 300 mg una vez/día (ESCMID/ECMM/ERS Grado A, Nivel I).</li> <li>• Voriconazol 200 mg por vía oral dos veces/día (ESCMID/ECMM/ERS Grado C, Nivel II).</li> <li>• Itraconazol 400 mg/día como solución oral (ESCMID/ECMM/ERS Grado C, Nivel II).</li> <li>• Micafungina 50 mg IV una vez/día (ESCMID/ECMM/ERS Grado C, Nivel III).</li> </ul>
	Pacientes con leucemia linfoblástica aguda que reciben quimioterapia de inducción a la remisión.	Amfotericina B liposomal 5 mg/kg IV 2 veces/semana (ESCMID/ECMM/ERS Grado D, Nivel I).
	Receptores de TCMH autólogo o pacientes en tratamiento por neoplasias malignas hematológicas distintas de la leucemia aguda.	Cualquier agente antifúngico (ESCMID/ECMM/ERS Grado D, Nivel III).

Abreviaturas: EICH, enfermedad de injerto contra huésped; TCMH: trasplante de células madre hematopoyéticas.

- Profilaxis primaria en adultos sin neoplasia maligna hematológica
  - Receptores de trasplante de pulmón
    - Profilaxis antifúngica recomendada en todos los pacientes (ESCMID/ECMM/ERS Grado A, Nivel I).
    - Las opciones incluyen:
      - Amfotericina B lipídica inhalada (ESCMID/ECMM/ERS Grado A, Nivel I).
      - Voriconazol 200 mg dos veces al día durante 3-6 meses (ESCMID/ECMM/ERS Grado A, Nivel III).
      - Amfotericina B desoxicolato convencional inhalado 25 mg/día durante 4 días seguido de 25 mg/semana durante 7 semanas (ESCMID/ECMM/ERS Grado B, Nivel II).
      - Terapia preventiva con voriconazol en pacientes colonizados (ESCMID/ECMM/ERS Grado B, Nivel II).
      - Voriconazol durante 3 meses (ESCMID/ECMM/ERS Grado C, Nivel II).
    - Se puede considerar la profilaxis dirigida (profilaxis administrada solo a pacientes con factores de riesgo adicionales) (ESCMID/ECMM/ERS Grado C, Nivel III).
  - Receptores de trasplante de corazón

- El enfoque recomendado es la profilaxis dirigida (profilaxis administrada solo a pacientes con factores de riesgo adicional) con equinocandinas (ESCMID/ECMM/ERS Grado A, Nivel II).
  - Se puede considerar la profilaxis universal en todos los pacientes con itraconazol o amfotericina B inhalada (ESCMID/ECMM/ERS Grado C, Nivel I/II).
  - Receptores de trasplante de hígado
    - El enfoque recomendado es la profilaxis dirigida (la profilaxis solo se administra a pacientes con factores de riesgo adicionales) con:
      - Equinocandinas (ESCMID/ECMM/ERS Grado A, Nivel I).
      - Amfotericina B lipídica (ESCMID/ECMM/ERS Grado B, Nivel III).
- Profilaxis primaria para poblaciones pediátricas de alto riesgo (Tabla 2)

**Tabla 2.** Profilaxis primaria en poblaciones pediátricas de alto riesgo

Factores de riesgo	Opciones de profilaxis
<ul style="list-style-type: none"> <li>● Leucemia de novo o recurrente</li> <li>● Síndromes de insuficiencia de la médula ósea con neutropenia profunda y prolongada</li> <li>● Trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas (fase previa o posterior al injerto)</li> <li>● Enfermedad de injerto contra huésped</li> <li>● Inmunosupresión aumentada</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Itraconazol (no aprobado para su uso en pacientes &lt;18 años en Europa) (ESCMID/ECMM/ERS Grado A/B, Nivel II).</li> <li>● Posaconazol (no aprobado para su uso en pacientes &lt;18 años en Europa) (ESCMID/ECMM/ERS Grado A, Nivel II).</li> <li>● Voriconazol (no aprobado para su uso en pacientes &lt;2 años) (ESCMID/ECMM/ERS Grado A, Nivel II).</li> <li>● Anfotericina B liposomal (no aprobada para uso profiláctico) (ESCMID/ECMM/ERS Grado B, Nivel II/III).</li> <li>● Micafungina (ESCMID/ECMM/ERS Grado B, Nivel II/III).</li> </ul>
Enfermedad granulomatosa crónica	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Itraconazol (no aprobado para su uso en pacientes &lt;18 años en Europa) (ESCMID/ECMM/ERS Grado A, Nivel II).</li> <li>● Posaconazol (no aprobado para su uso en pacientes &lt;18 años en Europa) (ESCMID/ECMM/ERS Grado A, Nivel III).</li> </ul>

- En niños que son receptores de trasplante de hígado o pulmón de alto riesgo, siga las recomendaciones de profilaxis para adultos.
- Profilaxis secundaria para prevenir la recurrencia durante períodos de inmunosupresión
  - En pacientes sometidos a un trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas con un episodio previo de aspergilosis invasiva o aquellos con focos no resecables de la enfermedad de Aspergillus, las opciones incluyen:
    - Profilaxis secundaria con un antifúngico activo contra Aspergillus (ESCMID/ECMM/ERS Grado A, Nivel II).
    - Voriconazol (ESCMID/ECMM/ERS Grado A, Nivel II).
    - Caspofungina 70 mg al día 1, seguido de 50 mg/día IV hasta que el injerto sea estable, luego 400 mg de itraconazol en suspensión por vía oral (ESCMID/ECMM/ERS Grado B, Nivel II).
    - Amfotericina B liposomal seguida de voriconazol (ESCMID/ECMM/ERS Grado C, Nivel II).

- Considerar la resección quirúrgica seguida de profilaxis secundaria en pacientes con focos de enfermedad de *Aspergillus* (ESCMID/ECMM/ERS Grado B, Nivel III)

**Referencia:** *ESCMID/ECMM/ERS guideline on diagnosis and management of Aspergillus diseases (Clin Microbiol Infect 2018; 24 Suppl 1:e1)*

#### **American Thoracic Society (ATS), sobre profilaxis**

- Usar profilaxis anti-*Aspergillus* en receptores seleccionados de trasplantes de células madre hematopoyéticas o pacientes con neoplasias hematológicas con alto riesgo de infección fúngica invasiva, especialmente, si tienen neutropenia grave (ATS Grado B-II)
- Las opciones incluyen:
  - Posaconazol 200 mg en suspensión por vía oral 3 veces al día con una comida completa o con suplemento nutricional hasta superar la neutropenia y la remisión se haya establecido (ATS Grado A-I).
  - Otras opciones incluyen itraconazol, micafungina, amfotericina B liposomal inhalada

**Referencia:** *ATS guideline on treatment of fungal infections in adult pulmonary and critical care patients (Am J Respir Crit Care Med 2011 Jan 1; 183(1):96)*

#### **Center for International Blood and Marrow Transplant Research/National Marrow Donor Program/European Blood and Marrow Transplant Group/American Society of Blood and Marrow Transplantation (CIBMTR/NMDP/EBMT), sobre prevención de complicaciones infecciosas en receptores de trasplantes de células hematopoyéticas.**

- Considerar la profilaxis antifúngica en receptores seleccionados de trasplante de células madre hematopoyéticas de alto riesgo como aquellos con neutropenia prolongada o con alto riesgo de enfermedad de injerto contra huésped (EICH) (CIBMTR/NMDP/EBMT Grado B-I), las opciones incluyen:
  - Itraconazol (aunque el beneficio puede verse compensado por una mala tolerancia y toxicidad) (CIBMTR/NMDP/EBMT Grado B-I).
  - La micafungina puede ser eficaz mientras el paciente está neutropénico (CIBMTR/NMDP/EBMT Grado B-I).
  - La amfotericina B liposomal en aerosol puede ser una alternativa en la aspergilosis pulmonar, aunque la dosificación y administración no está optimizado, el uso también puede estar limitado por la tos (CIBMTR/NMDP/EBMT Grado B-II).
  - El voriconazol también puede ser una alternativa aceptable.
- Para pacientes con enfermedad de injerto contra huésped
  - Posaconazol (200 mg por vía oral 3 veces al día) es la profilaxis antifúngica de primera línea (CIBMTR/NMDP/EBMT Grado B-II).
  - El voriconazol es una alternativa aceptable (CIBMTR/NMDP/EBMT Grado B-II)
    - Adultos >40 kg (88,2 lbs): 4 mg / kg IV dos veces al día o 200 mg por vía oral dos veces al día.
    - Niños >20 kg (44,1 lbs): 100 mg IV o por vía oral dos veces al día.
    - Niños <20 kg (44,1 lbs): 50 mg IV o por vía oral dos veces al día.

**Referencia:** *Biol Blood Marrow Transplant 2009;15(10):1143, correction can be found in Biol Blood Marrow Transplant 2010;16(2):294.*

#### Quimioprofilaxis antifúngica

Se reportó que los agentes antimicóticos profilácticos activos reducen el riesgo de infecciones fúngicas invasivas en comparación con el fluconazol en pacientes que se someten a un trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas (*DynaMed Nivel 3*)

- Basado en metanálisis en red con comparaciones indirectas.
- Revisión sistemática y metanálisis en red de 5 ensayos aleatorizados que evalúan la profilaxis antimicótica oral en 2147 pacientes sometidos a trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas.

- Los agentes antimicóticos incluyeron fluconazol y 3 agentes activos contra el moho, itraconazol, posaconazol y voriconazol.
- No se evaluó la calidad del estudio.
- Diagnósticos de infección probable o comprobada basados en los criterios de la *European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (2002)*.
- Comparado con fluconazol
  - Disminución del riesgo de cualquier infección fúngica invasiva probada o probable a los 180 días con:
    - Voriconazol (OR 0,46; IC 95%: 0,28 - 0,73)
    - Itraconazol (OR 0,52; IC 95%: 0,35 - 0,76)
    - Posaconazol (OR 0,56; IC 95%: 0,32 - 0,99)
  - Disminución del riesgo de aspergilosis invasiva probada o probable a los 180 días con
    - Posaconazol (OR 0,31; IC 95%: 0,15 - 0,63)
    - Voriconazol (OR 0,33; IC 95%: 0,17 - 0,58)
  - El itraconazol se asoció con una disminución del riesgo de candidiasis invasiva comprobada a los 180 días (OR 0,28; IC 95%: 0,11 - 0,6)
  - No hubo diferencias significativas en la mortalidad por todas las causas o el uso de otra terapia antimicótica autorizada a los 180 días con cualquier agente antimicótico

Referencia: *BMC Infect Dis* 2015; 15(1):128

## **Candidiasis invasiva en adultos: prevención<sup>11</sup>**

### Recomendaciones

#### ***Infectious Disease Society of America (IDSA)***

- Recomendaciones sobre profilaxis antifúngica en pacientes de la unidad de cuidados intensivos (UCI):
  - Considerar el tratamiento de pacientes de alto riesgo en UCI para adultos con alta incidencia (>5%) de candidiasis invasiva.
    - La terapia de primera línea es una dosis de carga de 800 mg (12 mg/kg) de fluconazol, luego 400 mg (6 mg/kg) al día (IDSA Recomendación débil, evidencia de calidad moderada).
    - Alternativamente, una terapia con equinocandina (IDSA Recomendación débil, evidencia de baja calidad), como:
      - Caspofungina 70 mg de dosis de carga IV, luego 50 mg IV una vez al día
      - Anidulafungina 200 mg de dosis de carga IV, luego 100 mg IV al día
      - Micafungina 100 mg IV al día
  - Considerar bañar diariamente a los pacientes con clorhexidina, que puede reducir la incidencia de infecciones del torrente sanguíneo, incluida la candidemia (IDSA Recomendación débil, evidencia de calidad moderada).

Referencia: *IDSA 2016 clinical practice guidelines for management of candidiasis (Clin Infect Dis, 2016; 62(4):e1*

#### ***European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) 2012, guía sobre diagnóstico y tratamiento de enfermedades por *Cándida*.***

- Recomendaciones de ESCMID 2012 sobre profilaxis antifúngica en pacientes de UCI
  - La profilaxis puede ser apropiada en algunos pacientes, incluyendo:

<sup>11</sup> DynaMed [Internet]. Ipswich (MA): EBSCO Information Services. 1995 - . Record No. T116134, Invasive Candidiasis in Infants and Children; [actualizado 30 Nov 2018, citado 20 Mar 2021]. Disponible en: <https://www.dynamed.com/topics/dmp~AN~T116134>

- Pacientes con cirugía abdominal reciente y perforaciones gastrointestinales recurrentes o fugas anastomóticas, considerar fluconazol 400 mg/día (ESCMID Grado B, Nivel I) o caspofungina 70/60 mg/día (ESCMID Grado C, Nivel II).
- Pacientes quirúrgicos, críticamente, enfermos con una duración esperada de estadía en la UCI  $\geq 3$  días, considerar fluconazol 400 mg/día (ESCMID Grado C, Nivel I).
- Pacientes ventilados durante 48 horas y se espera que sean ventilados durante otras  $\geq 72$  horas, considerar fluconazol 100 mg/día (ESCMID Grado C, Nivel I).
- Pacientes ventilados hospitalizados durante  $\geq 3$  días que han recibido antibióticos, catéter venoso central y  $\geq 1$  de los siguientes factores de riesgo, considerar caspofungina 50 mg/día (ESCMID Grado C, Nivel II).
  - Nutrición parenteral
  - Diálisis
  - Cirugía mayor
  - Pancreatitis
  - Esteroides sistémicos
  - Inmunosupresión
- Los regímenes profilácticos que no se recomiendan incluyen:
  - Ketoconazol 200 mg/día en pacientes de UCI quirúrgica (ESCMID Grado D, Nivel I).
  - Itraconazol 400 mg/día en pacientes críticamente enfermos con factores de riesgo de candidiasis/candidemia invasiva (ESCMID Grado D, Nivel I).
  - Nistatina 4000000 unidades/día en pacientes quirúrgicos de UCI con catabolismo (ESCMID Grado D, Nivel I).

**Referencia:** *ESCMID guideline on diagnosis and management of Candida diseases: nonneutropenic adult patients (Clin Microbiol Infect 2012;18 Suppl 7:19*

## **Candidiasis invasiva en niños: profilaxis<sup>12</sup>**

### Recomendaciones

#### ***Infectious Disease Society of America (IDSA)***

- Profilaxis postoperatoria en receptores de trasplantes de órganos sólidos con alto riesgo de candidiasis.
  - Opciones de tratamiento
    - Fluconazol 3-6 mg/kg por vía oral o intravenosa al día durante al menos 7-14 días
      - La dosis oral de fluconazol tiene aproximadamente un 90% de biodisponibilidad de la dosis intravenosa.
    - Amfotericina B complejo lipídico 1-2 mg/kg IV al día durante al menos 7-14 días
  - Indicado para trasplantes de
    - Hígado (IDSA Grado A-I)
    - Páncreas (IDSA Grado B-II)
    - Intestino delgado (IDSA grado B-III)
- Pacientes con neutropenia inducida por quimioterapia
  - Profilaxis recomendada durante la quimioterapia de inducción mientras dura la neutropenia.
  - Opciones de tratamiento
    - Fluconazol 6 mg/kg por vía oral o IV al día (IDSA Grado A-I)

<sup>12</sup> DynaMed [Internet]. Ipswich (MA): EBSCO Information Services. 1995 - . Record No. T115519, Invasive Candidiasis in Adults; [actualizado 30 Nov 2018, citado 20 Mar 2021]. Disponible en: <https://www.dynamed.com/topics/dmp-AN-T115519>

- La dosis oral de fluconazol tiene aproximadamente un 90% de biodisponibilidad de la dosis intravenosa.
- Posaconazol 200 mg por vía oral 3 veces al día (IDSA Grado A-I) (sin recomendaciones de dosificación pediátrica)
- Caspofungina 50 mg IV al día (IDSA Grado B-II) (la dosis de 50 mg/m<sup>2</sup> en niños alcanza niveles plasmáticos similares a la dosis de 50 mg en adultos)
- Itraconazol
  - 200 mg por vía oral/día (IDSA Grado A-I)
  - Dosis de 200 mg en adultos generalmente administrada como 3 mg/kg en niños, pero los niños pueden necesitar una dosis dos veces al día para alcanzar niveles plasmáticos similares a los de los adultos.
  - Menos tolerado que las opciones anteriores.
- Receptores de trasplante de células madre con neutropenia
  - Profilaxis recomendada durante el período de riesgo de neutropenia
  - Opciones de tratamiento
    - Fluconazol 6 mg/kg por vía oral o IV al día (IDSA Grado A-I)
      - La dosis oral de fluconazol tiene aproximadamente un 90% de biodisponibilidad de la dosis intravenosa.
    - Posaconazol 200 mg por vía oral 3 veces al día (IDSA Grado A-I) (sin recomendaciones de dosificación pediátrica)
    - Micafungina 50 mg IV al día (IDSA Grado A-I) (la dosis de 2-4 mg/kg en niños alcanza niveles plasmáticos similares a la dosis de 50 mg en adultos)
- Pacientes en cuidados intensivos
  - Fluconazol 6 mg/kg por vía oral o IV al día, recomendado para pacientes de alto riesgo en unidades de cuidados intensivos adultos con una alta incidencia de candidiasis invasiva (grado B-I de la IDSA)
  - La dosis oral de fluconazol tiene aproximadamente un 90% de biodisponibilidad de la dosis intravenosa.

**Referencia:** *Clin Infect Dis* 2009;48(5):503

### **Candidiasis esofágica: prevención en pacientes con cáncer y otros huéspedes inmunocomprometidos.**<sup>13</sup>

#### Recomendaciones

**National Comprehensive Cancer Network (NCCN), profilaxis antifúngica en pacientes con cáncer.**

- Las recomendaciones varían según el grado de inmunocompromiso, la malignidad subyacente, la duración de la neutropenia, la exposición previa a quimioterapia y si la enfermedad está en remisión.
  - Considerar la profilaxis antifúngica para pacientes con riesgo intermedio o alto de infección.
  - Tener en cuenta los patrones de susceptibilidad locales.
  - Para pacientes con leucemia linfocítica aguda
    - Considerar:
      - Fluconazol (NCCN Categoría 2A)
      - Micafungina (NCCN Categoría 2A)
      - Amfotericina B (NCCN Categoría 2B)
    - Continuar el tratamiento hasta la resolución de la neutropenia.

<sup>13</sup> DynaMed [Internet]. Ipswich (MA): EBSCO Information Services. 1995 - . Record No. T115950, Esophageal Candidiasis; [actualizado 30 Nov 2018, citado 20 Mar 2021]. Disponible en: <https://www.dynamed.com/topics/dmp-AN-T115950>

- Para pacientes con síndrome mielodisplásico neutropénico o leucemia mieloide aguda
  - o Considerar:
    - Posaconazol (NCCN Categoría 1)
    - Voriconazol (NCCN Categoría 2B)
    - Fluconazol (NCCN Categoría 2B)
    - Micafungina (NCCN Categoría 2B)
    - Amfotericina B (NCCN Categoría 2B)
  - o Continuar el tratamiento hasta la resolución de la neutropenia.
- Para pacientes con trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas.
  - o En pacientes con mucositis
    - Considerar:
      - Fluconazol (NCCN Categoría 1)
      - Micafungina (NCCN Categoría 1)
    - Continuar el tratamiento hasta la resolución de la neutropenia
  - o En pacientes sin mucositis, no considerar la profilaxis (NCCN Categoría 2B)
- Para pacientes con trasplante de células madre hematopoyéticas alogénicas neutropénicas
  - o Considerar:
    - Fluconazol (NCCN Categoría 1)
    - Micafungina (NCCN Categoría 1)
    - Voriconazol (NCCN Categoría 2B)
    - Posaconazol (NCCN Categoría 2B)
    - Amfotericina B (NCCN Categoría 2B)
  - o Continuar el tratamiento durante la neutropenia (hasta 75 días después de que se haya utilizado el trasplante)
- Para pacientes con enfermedad de injerto contra huésped (EICH) significativa
  - o Considerar:
    - Posaconazol (NCCN Categoría 1)
    - Voriconazol (NCCN Categoría 2B)
    - Equinocandina (NCCN Categoría 2B)
    - Amfotericina B (NCCN Categoría 2B)
  - o Continuar el tratamiento hasta la resolución de la EICH significativa.

*Referencia: National Comprehensive Cancer Network Guideline for Prevention and Treatment of Cancer-Related Infections (NCCN 2017)*

### **Coccidioidomicosis: profilaxis** <sup>14</sup>

#### Recomendaciones

#### ***IDSA 2016, estrategias preventivas para la coccidioidomicosis en grupos de riesgo***

- Para los receptores de trasplantes de órganos que residen en un área endémica, administre un azol oral (como fluconazol 200 mg) durante 6-12 meses (IDSA recomendación fuerte, evidencia de baja calidad).
- Para pacientes que reciben modificadores de la respuesta biológica:
  - En aquellos que residen en un área endémica, realizar un cribado serológico antes del inicio de la terapia modificadora de la respuesta biológica y un seguimiento regular de nuevos signos y síntomas (IDSA recomendación fuerte, evidencia de muy baja calidad)

<sup>14</sup> DynaMed [Internet]. Ipswich (MA): EBSCO Information Services. 1995 - . Record No. T116164, Coccidioidomycosis ; [actualizado 30 Nov 2018, citado 20 Mar 2021]. Disponible en: <https://www.dynamed.com/topics/dmp-AN-T116164>

- No se recomienda el cribado serológico regular o la profilaxis antifúngica en pacientes asintomáticos que reciben modificadores de la respuesta biológica (IDSA recomendación fuerte, evidencia de muy baja calidad)
- Para mujeres embarazadas con antecedentes de coccidioidomicosis que no están actualmente en tratamiento (IDSA recomendación fuerte, evidencia de calidad moderada):
  - No se recomienda la terapia antifúngica
  - Se recomienda una vigilancia estrecha, incluida la realización de pruebas serológicas de coccidiodios en la visita prenatal inicial y cada 6-12 semanas durante el embarazo.

### Estudios

La profilaxis dirigida reportó ser eficaz en pacientes con trasplante de hígado ortotópico con riesgo de coccidioidomicosis recurrente (*DynaMed Nivel 3*)

- Basado en series de casos.
- Se evaluó 76 pacientes con 81 trasplantes de hígado de 1999 a 2001 en Arizona, Estados Unidos.
- 4 pacientes tenían antecedentes o resultados serológicos positivos para infección por coccidioide.
  - Todos recibieron fluconazol profiláctico 200-400 mg/día durante  $\geq 6$  meses.
  - Ninguno tuvo reactivación de la coccidioidomicosis.
- 72 pacientes sin antecedentes o resultados serológicos positivos no recibieron profilaxis.
  - La serología de seguimiento fue realizada cada 3 meses.
  - El 18,4% tenía medicamentos antimicóticos sistémicos para infecciones no coccidiodios.
  - 1 paciente (1,4%) desarrolló una nueva infección por coccidiodios después del trasplante de hígado.

Referencia: *Transpl Infect Dis* 2003 Mar;5(1):3

### Mucormicosis: profilaxis<sup>15</sup>

#### Recomendaciones

**European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases/European Confederation of Medical Mycology (ESCMID/ECMM) 2013, guía clínica para profilaxis de mucormicosis**

- Profilaxis antimicótica primaria en pacientes con neutropenia o enfermedad de injerto contra huésped en el contexto de un brote.
  - Se recomienda posaconazol 200 mg 3 veces/día (ESCMID/ECMM Grado C, Nivel III).
  - No se recomiendan otros azoles como, fluconazol, itraconazol o voriconazol (ESCMID/ECMM Grado D, Nivel II).
- Para prevenir la recurrencia de la mucormicosis, se recomienda fuertemente la resección quirúrgica y la profilaxis antifúngica secundaria individualizada (ESCMID/ECMM Grado A, Nivel III).

Referencia: *Clin Microbiol Infect* 2014; 20 Suppl 3:5

<sup>15</sup> DynaMed [Internet]. Ipswich (MA): EBSCO Information Services. 1995 - . Record No. T114052, Mucormycosis; [actualizado 30 Nov 2018, citado 20 Mar 2021]. Disponible en: <https://www.dynamed.com/topics/dmp~AN~T114052>

**2015 National Comprehensive Cancer Network (NCCN)**, la guía no aborda específicamente la prevención de la mucormicosis u otras enfermedades fúngicas invasivas, pero sugieren posaconazol, un agente con actividad contra muchos Mucorales, como una opción para la profilaxis antifúngica en grupos de alto riesgo que incluyen:

- Pacientes neutropénicos con leucemia mieloide aguda o síndrome mielodisplásico.
- Receptores de trasplante de células madre hematopoyéticas con neutropenia en curso o enfermedad de injerto contra huésped grave.

Referencia: *NCCN guideline on prevention and treatment of cancer-related infections*

### Estudios

- Basado en un ensayo aleatorio con ocultación de la asignación no especificada.
- Se aleatorizó a 602 pacientes  $\geq 13$  años con neutropenia prolongada, a recibir posaconazol frente a fluconazol o itraconazol.
- 1 paciente aleatorizado al grupo de fluconazol desarrolló una infección documentada con especies de *Rhizopus*.
- Profilaxis antifúngica administrada con cada ciclo de quimioterapia hasta la recuperación de la neutropenia, la aparición de una infección micótica invasiva o hasta 12 semanas.
- Comparando posaconazol versus fluconazol o itraconazol:
  - Infecciones fúngicas invasivas probadas o probables en el 2% frente al 8% ( $p < 0,001$ , NNT 17)
  - Aspergilosis invasiva en 1% frente a 7% ( $p < 0,001$ , NNT 17)
  - Mortalidad en 16% vs. 22% ( $p = 0,048$ , NNT 17)
  - Eventos adversos graves relacionados con el tratamiento en el 6% frente al 2% ( $p = 0,01$ , NNH 25), con mayor frecuencia trastornos gastrointestinales.

Referencia: *N Engl J Med 2007; 356(4):348, N Engl J Med 2007; 356(4):409*

- Basado en un ensayo aleatorizado con ocultación de la asignación no especificada
- 600 pacientes con enfermedad de injerto contra huésped aguda o crónica después de un trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas fueron aleatorizados a posaconazol 200 mg 3 veces/día más cápsulas de placebo una vez/día versus fluconazol 400 mg por vía oral una vez/día más placebo suspensión oral 3 veces/día durante 112 días
- 1 paciente aleatorizado al grupo de fluconazol desarrolló una infección documentada por *Rhizomucor miehei*.
- Comparando posaconazol versus fluconazol:
  - Muertes por infección fúngica invasiva en el 1% frente al 4% ( $p = 0,046$ , NNT 34).
  - Cualquier infección fúngica invasiva en el 5,3% frente al 9% ( $p = 0,07$ ).
  - Aspergilosis invasiva probada o probable en el 2,3% frente al 7% ( $p = 0,006$ , NNT 22).
  - Eventos adversos graves relacionados con el tratamiento en 13% frente a 10%.

Referencia: *N Engl J Med 2007; 356(4):335, N Engl J Med 2007; 357(4):428, N Engl J Med 2007; 356(4):409, N Engl J Med 2007; 356(21):2214.*

### Meningitis criptocócica: prevención<sup>16</sup>

<sup>16</sup> DynaMed [Internet]. Ipswich (MA): EBSCO Information Services. 1995 - . Record No. T116104, Cryptococcal Meningitis; [actualizado 30 Nov 2018, citado 20 Mar 2021]. Disponible en: <https://www.dynamed.com/topics/dmp-AN-T116104>

## Recomendaciones

- En trasplante
  - El cribado previo al trasplante no está bien estudiado.
  - Considerar la evaluación de criptococos en donantes con hallazgos pulmonares o neurológicos inexplicables.

## BESTPRACTICE

### Aspergilosis<sup>17</sup>

- Prevención primaria:
  - A los receptores de células madre alogénicas que desarrollan la enfermedad de injerto frente al huésped se les recomienda recibir profilaxis antimicótica con posaconazol oral. También pueden ser útiles el voriconazol y el fluconazol.
  - Los pacientes sometidos a quimioterapia de inducción para la leucemia mielógena aguda o el síndrome mielodisplásico a los cuales se administra profilaxis con posaconazol oral tienen un menor riesgo de contraer aspergilosis invasiva y menor mortalidad. No hay datos que respalden el uso del isavuconazol para la profilaxis.
  - En pacientes con enfermedad granulomatosa crónica (EGC), los resultados de un estudio aleatorizado mostraron que la profilaxis con itraconazol, además de la profilaxis de rutina con interferón gamma, es segura y eficaz en la prevención de la aspergilosis invasiva. No se demostraron beneficios de la quimioprofilaxis en otras poblaciones de alto riesgo.
  - Para los pacientes de alto riesgo, las habitaciones equipadas con filtros de aire de partículas de alta eficiencia, los intercambios de aire frecuentes y la ventilación con presión positiva pueden ser útiles para limitar la exposición a conidios de *Aspergillus* en el entorno hospitalario. Además, la atención a la limpieza de las duchas y los sistemas de abastecimiento de agua puede reducir aún más la exposición.
  - No se recomiendan medidas preventivas para el aspergiloma. La labor de la profilaxis antimicótica es incierta.
- Prevención secundaria:
  - La aspergilosis invasiva y el aspergiloma no se propagan de una persona a otra. No se requiere la presentación de informes de salud pública. Ninguna medida profiláctica/preventiva está justificada para las personas con las que tengan contacto en el hogar, acompañantes o sociedad.
  - Se debe advertir a los pacientes con riesgo alto de aspergilosis invasiva que eviten el contacto con el suelo (P.e., en tareas de jardinería), ya que los conidios/espores del suelo pueden transportarse por el aire y ser inhalados.

### Candidiasis sistémica<sup>18</sup>

- Prevención primaria:
  - La prevención primaria es factible dada la disponibilidad de agentes antimicóticos bien tolerados y eficaces.

<sup>17</sup> BMJ BestPractice [Internet]. Aspergillosis: prevention; [citado 10 feb 2021]. Disponible en: <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/425/prevention>

<sup>18</sup> BMJ BestPractice [Internet]. Systemic candidiasis: prevention; [citado 10 Ene 2021]. Disponible en: <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/1062/prevention>

- Se ha demostrado que la profilaxis antimicótica sistémica reduce el riesgo de infecciones invasivas por *Candida* en pacientes neutropénicos, aunque la mortalidad general no se ve afectada.
  - En pacientes con trasplante de células madre hematopoyéticas, se ha demostrado que fluconazol y voriconazol son muy eficaces. El fluconazol se usa, ampliamente, en pacientes neutropénicos y en pacientes posoperatorios de trasplante de órganos sólidos con riesgo de desarrollar candidiasis invasiva.
  - Para los pacientes con mielodisplasia y neutropenia a largo plazo, el fluconazol puede ser inadecuado para prevenir la enfermedad invasiva por mohos (P.e., Aspergilosis). Sin embargo, una cuestión clave en los pacientes de unidades de cuidados intensivos (UCI) no trasplantados es identificar a aquellos con mayor riesgo que se beneficiarían más de un régimen profiláctico.
  - En las UCI con altas tasas de candidiasis invasiva (>5%), los pacientes de alto riesgo podrían recibir profilaxis con fluconazol o una equinocandina.
- Previsión secundaria:
    - Se recomienda el uso óptimo de catéteres intravasculares, especialmente cuando se dispone de alternativas terapéuticas por vía oral, y se debe evitar el uso innecesario de nutrición parenteral total.
    - Los antifúngicos profilácticos son un tratamiento estándar y se utilizan de forma rutinaria en pacientes con neutropenia que probablemente persista durante más de 7 días. El fluconazol 400 mg por vía oral una vez al día es de uso generalizado.
    - La neutropenia de corta duración no amerita profilaxis. Los pacientes con neutropenia grave más prolongada y con riesgo de infecciones por hongos tienen menos episodios de infecciones fúngicas invasivas cuando se administra profilaxis oral con posaconazol.
    - La profilaxis con fármacos antimicóticos en pacientes no neutropénicos, por lo general, en la unidad de cuidados intensivos quirúrgicos (UCI) no es de rutina y sigue siendo muy controvertida. Solo a aquellos pacientes en UCI con múltiples factores de predisposición y, por lo tanto, con un riesgo sustancial de candidiasis invasiva (riesgo >5%), se les debe considerar la profilaxis.
    - Se recomienda a los hospitales adoptar medidas específicas de control de infecciones cuando se aísla *Cándida auris*. Estos incluyen: precauciones de contacto, a menudo durante períodos prolongados si la colonización persiste, y limpieza y desinfección del entorno de atención del paciente con productos eficaces contra las esporas de *Clostridium difficile*, ya que los desinfectantes estándar pueden no erradicar al organismo.

### **Coccidioidomicosis**<sup>19</sup>

- Previsión primaria:
  - Las medidas de prevención primaria son limitadas.
  - Evitar las áreas endémicas puede ser la única medida preventiva eficaz. Dentro de las áreas endémicas, puede ser útil evitar situaciones con alta exposición al polvo, pero no está comprobado.
  - Una vacuna se encuentra en etapa de desarrollo, pero no está lista para uso humano.

### **Mucormicosis**<sup>20</sup>

<sup>19</sup> BMJ BestPractice [Internet]. Coccidioidomycosis: prevention; [citado 10 Ene 2021]. Disponible en: <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/558/prevention>

<sup>20</sup> BMJ BestPractice [Internet]. Mucormycosis: prevention; [citado 10 Ene 2021]. Disponible en: <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/921/prevention>

- Prevención primaria:
  - Ciertas estrategias preventivas, como el uso prudente de inmunosupresores como los corticosteroides y el control adecuado de la diabetes, pueden ayudar a disminuir el riesgo de infección por agentes de la mucormicosis. El uso de salas equipadas con filtración de aire de partículas de alta eficiencia (HEPA) y el uso de máscaras para pacientes con inmunosupresión grave también pueden ser útiles.
- Prevención secundaria:
  - El posaconazol se puede considerar como prevención secundaria en pacientes que continúan inmunosuprimidos después de completar el tratamiento para mucormicosis.

## UPTODATE

### **Profilaxis de infecciones fúngicas invasivas en receptores de trasplantes de células hematopoyéticas (TCH) adultos<sup>21</sup>**

En esta fuente se plantea el siguiente enfoque para la profilaxis antimicótica primaria en receptores de TCH:

- Para los receptores de TCH alogénico mieloablativo que no tienen una de las indicaciones para profilaxis antifúngica que se describen a continuación, se recomienda profilaxis contra las infecciones por *Cándida* durante el período previo al injerto con fluconazol (400 mg por vía oral una vez al día). También se ha estudiado una dosis de fluconazol de 200 mg una vez al día, pero se prefiere la dosis diaria de 400 mg por la preocupación teórica de que dosis más baja podrían promover el desarrollo de resistencia.
- Para los receptores de TCH autólogo que reciben regímenes de acondicionamiento en quienes se espera que desarrollen mucositis grave durante el período previo al injerto (P.e., Ciclofosfamida más dosis ablativas de busulfán o irradiación corporal total), se sugiere profilaxis contra infecciones por *Candida* con fluconazol (400 mg por vía oral una vez diariamente).
- Para los pacientes que se someten a un TCH alogénico mielosupresor para la leucemia mielógena aguda, se sugiere profilaxis antimoho. Cuando la profilaxis contra el moho está indicada en un receptor de TCH, generalmente se prefiere el voriconazol (200 mg por vía oral dos veces al día), aunque el posaconazol es una alternativa adecuada. Cuando se elige posaconazol, se prefiere la tableta de liberación retardada (tomada con alimentos) en lugar de la suspensión oral. Otra alternativa para la profilaxis antimoho si no se pueden administrar voriconazol ni posaconazol, es isavuconazol, aunque no se ha estudiado para esta indicación en ensayos controlados aleatorizados.
- Los pacientes que no pueden tomar medicamentos por vía oral o que se espera que no los absorban, pueden recibir posaconazol intravenoso. Los comprimidos de posaconazol de liberación retardada deben administrarse como una dosis de carga de 300 mg (tres comprimidos de 100 mg) cada 12 horas el primer día, seguida de una dosis de mantenimiento de 300 mg (tres comprimidos de 100 mg) al día a partir del segundo día. La formulación intravenosa de posaconazol debe administrarse como una

<sup>21</sup> Windgard JR. Prophylaxis of invasive fungal infections in adult hematopoietic cell transplant recipients [Internet]. UpToDate. 2020 [citado 08 mar 2021]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/prophylaxis-of-invasive-fungal-infections-in-adult-hematopoietic-cell-transplant-recipients>

dosis de carga de 300 mg cada 12 horas el primer día, seguida de una dosis de mantenimiento de 300 mg al día a partir del segundo día. La dosis de la suspensión oral de posaconazol es de 200 mg tres veces al día. Las tabletas de liberación retardada, la formulación intravenosa y la suspensión oral no deben usarse indistintamente debido a las diferencias en su dosificación.

- Dada la asociación entre neutropenia prolongada y aspergilosis invasiva, se sugiere profilaxis durante el período previo al injerto con un agente activo contra el moho en el subconjunto de receptores de TCH con una duración prolongada de neutropenia inmediatamente antes del TCH (P.e., Pacientes con anemia aplásica) y para aquellos que se prevé que tendrán un injerto lento (>28 días; P.e, receptores de trasplante de sangre de cordón umbilical) o que no se injertan. En tales pacientes, generalmente se recomienda voriconazol (200 mg por vía oral dos veces al día), pero el posaconazol es una alternativa adecuada.
- Dado que existen muchas interacciones farmacológicas potenciales entre los triazoles de espectro extendido y los fármacos que pueden usarse concomitantemente, se debe tener en cuenta las interacciones farmacológicas antes de comenzar con un triazol.
- Para los receptores de TCH alogénico con EICH que requieren metilprednisolona en una dosis de  $\geq 1$  mg/kg/día (o la dosis equivalente de otro glucocorticoide) durante más de tres semanas, se recomienda la profilaxis antimoho. Se sugiere voriconazol en estos pacientes, pero el posaconazol es una alternativa adecuada. Debe tenerse en cuenta las mismas precauciones con respecto a las interacciones medicamentosas que se comentó anteriormente.

En profilaxis secundaria:

- Los pacientes que tienen antecedentes de una infección fúngica invasiva, especialmente infección por *Aspergillus*, tienen un alto riesgo de recurrencia después de un TCH. Esto se ha estudiado mejor en pacientes con infección previa por *Aspergillus*. En el pasado, la infección previa por moho se consideraba una contraindicación para el TCH debido al alto riesgo de infección recurrente y muerte. Sin embargo, recientemente, se ha demostrado que el tratamiento continuo después del control inicial (la denominada profilaxis secundaria) puede prevenir la reactivación de la infección en la mayoría de los pacientes y permitir un TCH.
- Para los pacientes con antecedentes de aspergilosis invasiva sometidos a un TCH alogénico o autólogo, y en pacientes con un período prolongado de neutropenia inmediatamente antes del TCH, se recomienda la profilaxis antifúngica con un agente activo contra el moho. La elección del agente depende en parte de la necesidad de evitar interacciones medicamentosas mientras se administra la quimioterapia. El voriconazol es el fármaco de primera línea para *Aspergillus spp* y se ha estudiado mejor como profilaxis secundaria, pero los azoles activos contra el moho no suelen administrarse concomitantemente con ciertos regímenes de quimioterapia metabolizados por el hígado. Es de destacar que esto no es motivo de preocupación para agentes como la citarabina o la fludarabina.
- Para los pacientes con infecciones previas por *Candida*, la profilaxis secundaria debe seleccionarse en función de la especie de *Candida* y qué agente tuvo éxito en lograr un control más temprano.

En cuanto a la duración de la profilaxis antimicótica, esta debe individualizarse según el estado clínico del paciente y el historial de infecciones micóticas previas. Los siguientes principios generales se pueden utilizar para ayudar a determinar la duración adecuada de la profilaxis:

- En los receptores de TCH alogénico que no tienen EICH, la profilaxis contra *Candida spp* se continúa hasta el injerto o hasta 75 días después del trasplante, lo que en un ensayo se asoció con un beneficio continuo después del injerto.
- No se ha definido la duración óptima de la profilaxis antifúngica en receptores de TCH alogénico con EICH. En general, la profilaxis debe continuarse durante el período de inmunosupresión máxima (P.e., glucocorticoide equivalente a  $\geq 1$  mg/kg/día de prednisona durante más de dos semanas o la adición de otras terapias anti-EICH para la EICH refractaria). En estos pacientes, se debe continuar con la profilaxis antimoho hasta que ya no se requieran dosis sustanciales de inmunosupresores (especialmente glucocorticoides). Por ejemplo, se sugiere suspender una vez que la dosis de prednisona caiga por debajo de 20 mg en días alternos, pero la duración óptima no se ha estudiado formalmente.
- En pacientes que tienen antecedentes de una infección micótica invasiva y reciben profilaxis secundaria después de un TCH, la profilaxis generalmente se continúa hasta la interrupción del tratamiento inmunosupresor. En tales pacientes, las imágenes de seguimiento (tomografía computarizada del órgano involucrado en una infección previa) y los marcadores fúngicos (P.e., Antígeno de galactomanano de *Aspergillus*, beta-D-glucano) a menudo se obtienen de dos a cuatro semanas después de que la profilaxis antifúngica se ha descontinuado para asegurar que no se haya producido reactivación.

### **Profilaxis de infecciones fúngicas invasivas en adultos con neoplasias hematológicas**<sup>22</sup>

En esta fuente se plantea el siguiente enfoque de profilaxis antifúngica primaria en pacientes con leucemia aguda:

- Para los pacientes con leucemia aguda que se someten a quimioterapia de inducción inicial o de inducción de rescate y que se espera que desarrollen una mucositis oral y/o gastrointestinal grave, se recomienda la profilaxis contra las infecciones por *Candida*. Preferiblemente, fluconazol (400 mg por vía oral una vez al día). También se ha estudiado dosis de fluconazol de 200 mg una vez al día, pero se sugiere la dosis diaria de 400 mg debido a una preocupación teórica de que dosis más baja podrían promover el desarrollo de resistencia. Los agentes alternativos incluyen: itraconazol, voriconazol, posaconazol, micafungina, caspofungina y anidulafungina.
- Para pacientes seleccionados con riesgo a que experimenten neutropenia grave prolongada (recuento absoluto de neutrófilos [RAN]  $< 500$  células/ $\mu$ L durante  $> 7$  días) debido a quimioterapia intensiva para leucemia mielógena aguda (LMA) o síndrome mielodisplásico avanzado (MDS), se sugiere profilaxis contra infecciones fúngicas invasivas y *Candida spp* con posaconazol o voriconazol en lugar de la profilaxis con fluconazol dirigida contra *Candida*. Los pacientes sometidos a terapia de inducción, generalmente, requieren uno o dos ciclos de quimioterapia intensiva, y la eliminación de la leucemia se evalúa con una biopsia de médula ósea repetida, realizada dos

<sup>22</sup> Windgard JR. Prophylaxis of invasive fungal infections in adults with hematologic malignancies [Internet]. UpToDate. 2020 [citado 18 mar 2021]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/prophylaxis-of-invasive-fungal-infections-in-adults-with-hematologic-malignancies>

semanas después del inicio de la quimioterapia, lo que determina la necesidad de un segundo ciclo de quimioterapia. Un riesgo de infección invasiva por moho de >6% (que es el riesgo estimado en aquellos que requieren dos ciclos de quimioterapia) generalmente se considera suficiente para justificar la profilaxis antimoho. Dado que no se conoce la necesidad de un segundo ciclo de terapia hasta dos semanas después del inicio del tratamiento y el riesgo de infecciones por moho es muy bajo durante ese intervalo, generalmente, se comienza con fluconazol y, si se necesita un segundo ciclo de quimioterapia, se cambia a voriconazol o posaconazol. Una alternativa para los pacientes que no pueden recibir voriconazol o posaconazol es isavuconazol, aunque no se ha estudiado como profilaxis en ensayos controlados aleatorizados.

Se prefiere posaconazol en tabletas de liberación retardada (tomada con alimentos) en lugar de la suspensión oral porque tiene una absorción oral más confiable y alcanza niveles sanguíneos más altos. Los pacientes que no pueden tomar medicamentos por vía oral o que se espera que no absorban los medicamentos orales deben recibir posaconazol por vía intravenosa (IV). Los comprimidos de liberación retardada de posaconazol deben administrarse como una dosis de carga de 300 mg (tres comprimidos de 100 mg) cada 12 horas el primer día, seguida de una dosis de mantenimiento de 300 mg (tres comprimidos de 100 mg) al día a partir del segundo día. La formulación intravenosa de posaconazol debe administrarse como una dosis de carga de 300 mg cada 12 horas el primer día, seguida de una dosis de mantenimiento de 300 mg al día a partir del segundo día. La dosis de la suspensión oral de posaconazol es de 200 mg tres veces al día. Las tabletas de liberación retardada, la formulación intravenosa y la suspensión oral no deben usarse indistintamente debido a las diferencias en su dosificación.

La dosis de voriconazol es de 200 mg por vía oral dos veces al día.

- No se recomienda la profilaxis antifúngica en pacientes en los que la duración prevista de la neutropenia grave sea  $\leq 7$  días.
- Dado que existen muchas interacciones farmacológicas potenciales entre los triazoles de espectro extendido y los fármacos que pueden usarse concomitantemente, se debe tener en cuenta las interacciones farmacológicas antes de comenzar con un triazol.
- Debido a la variabilidad entre pacientes en los niveles de fármaco, se debe realizar la monitorización terapéutica de los azoles activos contra mohos siempre que sea posible. Se recomiendan los niveles mínimos séricos de fármacos para los agentes antifúngicos azoles activos contra moho, así como para los fármacos que pueden interactuar, como los inhibidores de la calcineurina y otros sustratos de CYP3A4.

En profilaxis secundaria:

- Los pacientes que tienen antecedentes de una infección fúngica invasiva, especialmente infecciones por *Aspergillus*, tienen un alto riesgo de recurrencia de infección con la terapia antileucémica. Esto se ha estudiado mejor en pacientes con infección previa por *Aspergillus*. El tratamiento continuo después del control inicial (profilaxis secundaria) puede prevenir la reactivación de la infección en la mayoría de los pacientes y permitir una terapia antileucémica adicional.
- Para pacientes con antecedentes de aspergilosis invasiva que reciben quimioterapia mielosupresora con un período neutropénico prolongado anticipado de al menos dos semanas, se recomienda la profilaxis antifúngica con un agente activo contra moho. La elección del agente depende en parte de la necesidad de evitar interacciones medicamentosas mientras se administra la quimioterapia. El voriconazol es el fármaco

de primera línea para *Aspergillus spp* y se ha estudiado mejor como profilaxis secundaria, pero azoles activos contra moho no suelen administrarse concomitantemente con ciertos regímenes de quimioterapia que contienen agentes metabolizados en el hígado. Es de destacar que esto no es motivo de preocupación para agentes como la citarabina o la fludarabina.

- Para los pacientes con infecciones previas por *Candida*, la profilaxis secundaria debe seleccionarse en función de la especie de *Candida* y de qué agente tuvo éxito en lograr un control más temprano.

En lo que respecta a la duración de la profilaxis antifúngica, esta debe individualizarse según el estado clínico del paciente y los antecedentes de infecciones micóticas previas:

- En pacientes con leucemia aguda, la profilaxis primaria contra mohos y/o *Candida spp* generalmente se continúa hasta que se produzca la reconstitución mieloide.
- En pacientes que tienen antecedentes de una infección micótica invasiva y reciben profilaxis secundaria durante un período de mielosupresión (P.e., durante la quimioterapia de inducción en pacientes con LMA), la profilaxis generalmente se continúa al menos hasta que se produzca la reconstitución mieloide. En estos pacientes, las imágenes de seguimiento (tomografía computarizada del órgano involucrado en una infección previa) y los marcadores fúngicos (P.e., Antígeno de galactomanano de *Aspergillus*, beta-D-glucano) a menudo se obtienen de dos a cuatro semanas después de que la profilaxis antifúngica se ha discontinuado para asegurar que no se haya producido reactivación. Los pacientes que se someten a ciclos repetidos de quimioterapia mielosupresora generalmente deben continuar con la profilaxis secundaria hasta completar el ciclo de quimioterapia.

## b. GUÍAS DE PRACTICA CLÍNICA O PROTOCOLOS (INTERNACIONALES)

En la guía **“Clinical Practice Guideline for Systemic Antifungal Prophylaxis in Pediatric Patients With Cancer and Hematopoietic Stem-Cell Transplantation Recipients” (2020)**<sup>23</sup>, un panel multidisciplinario internacional que incluyó un defensor de pacientes, estableció las siguientes recomendaciones, basadas en preguntas clínicas:

¿Qué pacientes pediátricos con cáncer y receptores de trasplante de células madre hematopoyéticas (TCMH) deben recibir de forma rutinaria profilaxis antimicótica sistémica?

- Leucemia mieloide aguda
  - R1. Administrar profilaxis antifúngica sistémica a niños y adolescentes, que reciben tratamiento para leucemia mieloide aguda, que se espera que desarrollen neutropenia profunda y prolongada. (Recomendación fuerte; evidencia de alta calidad)
    - *Observaciones: Esta fuerte recomendación se basa en el beneficio cada vez mayor de la profilaxis antimicótica sistémica frente a la ausencia de profilaxis para reducir la enfermedad fúngica invasiva (EFI) probada o probable a medida que aumenta el riesgo de EFI. Aunque esta recomendación aboga por un enfoque de profilaxis universal, la investigación futura debe identificar los factores del paciente y del tratamiento que pueden permitir la adaptación de la profilaxis a las personas con mayor riesgo de EFI.*

<sup>23</sup> Lehrnbecher T, Fisher BT, Phillips B, Beauchemin M, Carlesse F, Castagnola E, Duong N, Dupuis LL, Fioravanti V, Groll AH, Haeusler GM, Roilides E, Science M, Steinbach WJ, Tissing W, Warris A, Patel P, Robinson PD, Sung L. Clinical Practice Guideline for Systemic Antifungal Prophylaxis in Pediatric Patients With Cancer and Hematopoietic Stem-Cell Transplantation Recipients. J Clin Oncol. 2020;38(27):3205-3216.

- Leucemia linfoblástica aguda
  - R2. Considerar la posibilidad de administrar profilaxis antifúngica sistémica a niños y adolescentes con leucemia linfoblástica aguda (LLA) recién diagnosticada y recidivante con alto riesgo de EFI. (Recomendación débil; evidencia de baja calidad)
    - *Observaciones: los niños y adolescentes con LLA comprenden un grupo con una amplia variabilidad en el riesgo de EFI que no se explica únicamente por el estado de recaída. Las personas con LLA recidivante que reciben quimioterapia mielosupresora intensiva tienen más probabilidades de justificar la profilaxis antimicótica sistémica, mientras que las personas con LLA recién diagnosticada tienen mayor incertidumbre. Dada la heterogeneidad en el riesgo de EFI entre los protocolos en general y por fase de tratamiento, se requerirá una adaptación de cada protocolo para recomendar si se debe y cuándo se debería administrar la profilaxis antimicótica sistémica.*
  - R3. No administrar de forma rutinaria profilaxis antimicótica sistémica a niños y adolescentes con leucemia linfoblástica aguda con bajo riesgo de EFI. (Recomendación fuerte; evidencia de baja calidad)
    - *Observaciones: Se puede inferir un riesgo bajo de IFD en función de la ausencia de factores de riesgo como la neutropenia prolongada y la administración de corticosteroides, y las tasas de IFD observadas en diferentes protocolos. Este grupo incluye, por ejemplo, pacientes pediátricos que reciben quimioterapia de mantenimiento para la leucemia linfoblástica aguda.*
- Otras neoplasias que incluyen a la mayoría de los pacientes con linfomas y tumores sólidos.
  - R4. No administrar de manera rutinaria profilaxis antimicótica sistémica a niños y adolescentes con cáncer con bajo riesgo de EFI, como la mayoría de pacientes pediátricos con linfomas y tumores sólidos. (Recomendación fuerte; evidencia de moderada calidad)
    - *Observaciones: En pacientes pediátricos con bajo riesgo de EFI, es probable que el beneficio de la profilaxis antimicótica sistémica sea pequeño y supere el riesgo de efectos adversos, costos e inconvenientes. Por lo tanto, la profilaxis antimicótica sistémica no debe administrarse de forma rutinaria en este contexto.*
- TCMH
  - R5. Administrar profilaxis antifúngica sistémica a niños y adolescentes que se someten a un preinjerto de TCMH alogénico y en aquellos que reciben inmunosupresión sistémica para el tratamiento de la enfermedad del injerto contra el huésped (EICH). (Recomendación fuerte; evidencia de moderada calidad)
    - *Observaciones: El panel reconoció que estas dos fases de la terapia están asociadas con una epidemiología diferente de EFI. Sin embargo, la naturaleza de los ensayos incluidos en la revisión sistemática excluyó la posibilidad de hacer recomendaciones por separado para ellos. Esta fuerte recomendación fue influenciada por el hallazgo en el análisis estratificado de la profilaxis sistémica versus profilaxis no sistémica, donde los receptores de TCMH experimentaron un mayor beneficio en la reducción de EFI en comparación con los receptores de quimioterapia. Además, el análisis de subgrupos mostró que entre el estrato de TCMH, la profilaxis redujo significativamente la mortalidad relacionada con la infección por hongos.*

- R6. Sugerimos que la profilaxis antimicótica sistémica no se utilice de forma rutinaria en niños y adolescentes sometidos a TCMH autólogo. (Recomendación débil; evidencia de baja calidad)
- *Observaciones: esta recomendación débil se basó en el menor riesgo de IFD asociado con el TCMH autólogo. Hay menos certeza en el contexto de los trasplantes en tándem donde la duración acumulada de la neutropenia puede ser más prolongada.*

Si se planea la profilaxis antimicótica sistémica, ¿qué agentes deben usarse?

- R7. Si se justifica la profilaxis antimicótica sistémica, administrar un agente activo contra el moho. (Recomendación fuerte; evidencia de alta calidad)
  - *Observaciones: Esta fuerte recomendación se basó en la comparación de diferentes agentes profilácticos antimicóticos sistémicos en los que el agente activo contra el moho versus el fluconazol redujo significativamente la EFI probada o probable, la infección por moho y la AI, y redujo la mortalidad relacionada con la infección por hongos. Se dispuso de datos pediátricos directos, lo que aumentó la calidad de la evidencia.*
- R8. Al elegir un agente activo contra el moho, administre una equinocandina o un azol activo contra el moho. (Recomendación fuerte; evidencia de moderada calidad)
  - *Observaciones: La elección de un agente activo contra el moho específico está influenciada por múltiples factores, incluida la epidemiología local, el perfil de efectos adversos, la posibilidad de interacciones farmacológicas, los costos y la disponibilidad jurisdiccional. Para los niños menores de 13 años, se sugiere una equinocandina, voriconazol o itraconazol según la eficacia y los efectos adversos. En los mayores de 13 años, el posaconazol también es una opción.*
- R9. No usar amfotericina de forma rutinaria como profilaxis antimicótica sistémica. (Recomendación fuerte; evidencia de baja calidad)
  - *Observaciones: Esta fuerte recomendación se basó en el hallazgo de que las formulaciones convencionales y lipídicas de amfotericina no eran más efectivas que el fluconazol para reducir la EFI. Es importante señalar que la amfotericina liposomal no se incluyó en los estudios que compararon amfotericina versus fluconazol y, por lo tanto, hay menos certeza acerca de los beneficios y riesgos de esta formulación.*

¿Cuándo se debe iniciar y suspender la profilaxis antimicótica sistémica?

- R10. Si se justifica la profilaxis antifúngica sistémica, considere la administración durante los períodos de neutropenia grave observada o esperada. Para los receptores de TCMH alogénico, considere la administración durante la inmunosupresión sistémica para el tratamiento de la enfermedad de injerto contra huésped. (Recomendación débil; evidencia de baja calidad)
  - *Observaciones: Hay datos limitados que informan la decisión de cuándo iniciar y suspender la profilaxis antimicótica sistémica. Esta recomendación se basó en los criterios utilizados en los ensayos aleatorios incluidos y el período de mayor riesgo previsto.*

En la “**ESCMID-ECMM guideline: diagnosis and management of invasive aspergillosis in neonates and children**”, la **European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID)** y la **European Confederation of Medical Mycology (ECMM)**- 2019<sup>24</sup> desarrollaron una guía específica en población pediátrica para el

<sup>24</sup> Warris A, Lehrnbecher T, Roilides E, Castagnola E, Brüggemann RJM, Groll AH. ESCMID-ECMM guideline: diagnosis and management of invasive aspergillosis in neonates and children. Clin Microbiol Infect. 2019 Sep;25(9):1096-1113.

diagnóstico y manejo de la aspergilosis invasiva, donde se plantearon las siguientes recomendaciones:

- En niños sometidos a TCMH alogénico
  - Se debe considerar la profilaxis antimicótica contra aspergilosis invasiva (IA) y otras enfermedades fúngicas invasivas (EFI) relevantes (es decir, candidiasis invasiva) durante la fase granulocitopénica hasta el injerto **(B-II)**.
    - Las opciones incluyen: itraconazol **(A-II)**; posaconazol para pacientes  $\geq 13$  años **(A-II)**; y voriconazol para pacientes  $> 2$  años **(A-II)**.
    - Las alternativas secundarias incluyen: amfotericina B liposomal **(B-II)**; micafungina **(B-II)**; y, con menos fuerza de evidencia, amfotericina B liposomal aerosolizada **(C-II)** y caspofungina **(C-II)**.
  - En ausencia de EICH, la profilaxis antimicótica puede continuarse después del injerto hasta la interrupción de la inmunosupresión y los signos de recuperación inmunitaria **(sin clasificación)**.
  - En presencia de EICH que requiera inmunosupresión aumentada (que incluye, entre otros, el uso de glucocorticosteroides en dosis terapéuticas ( $\geq 0,3$  mg/kg/día equivalente de prednisona) o el uso de anticuerpos antiinflamatorios), se recomienda la profilaxis contra IA y otras EFI relevantes. **(A-II)**.
    - Las opciones incluyen: posaconazol para pacientes  $\geq 13$  años de edad **(A-II)**; y voriconazol para pacientes  $> 2$  años **(A-II)**.
    - Las alternativas secundarias son: itraconazol **(B-II)**; amfotericina B liposomal **(B-III)**; micafungina **(B-III)**; y, con menor evidencia, amfotericina B liposomal aerosolizada **(C-III)** y caspofungina **(C-III)**.
  - Si se seleccionan itraconazol, posaconazol y voriconazol, se recomienda TDM con concentraciones objetivos similares a las recomendadas para adultos. Se debe tener especial precaución con el uso concomitante de itraconazol, posaconazol y voriconazol con inmunosupresores como ciclosporina, tacrolimus y sirolimus.
- Niños con leucemia aguda *de novo* o recurrente
  - Se recomienda la profilaxis antimicótica para pacientes con LMA, LMA recurrente y LLA recurrente **(A-II)**; la recomendación para la profilaxis en la LLA *de novo* depende del protocolo de tratamiento y de factores de riesgo adicionales que incluyen granulocitopenia prolongada y profunda ( $\geq 10$  días con un recuento absoluto de neutrófilos  $< 500/\mu\text{L}$ ) y tratamiento con glucocorticosteroides.
    - Las opciones incluyen: itraconazol **(A-II)**; posaconazol para pacientes  $\geq 13$  años **(A-II)**; y voriconazol para pacientes  $> 2$  años **(A-II)**.
    - Las alternativas secundarias incluyen amfotericina B liposomal **(B-II)**; micafungina **(B-II)**; y, con menos fuerza de evidencia, amfotericina B liposomal aerosolizada **(C-II)** y caspofungina **(C-II)**.
    - Si se seleccionan itraconazol, posaconazol y voriconazol, se recomienda monitoreo terapéutico de fármacos (MTF) con concentraciones objetivo similares a las recomendadas para adultos. Debe tenerse especial precaución con el uso concomitante de itraconazol, posaconazol y voriconazol con vincristina y otros agentes anticancerosos.
- Niños con síndromes de insuficiencia de la médula ósea
  - Se recomienda la profilaxis antimicótica para pacientes con granulocitopenia profunda y prolongada **(A-II)**. En ausencia de datos separados, las recomendaciones son similares a las que se hacen para los pacientes con leucemia aguda.
- Niños sometidos a trasplante de pulmón y/o corazón

- La prevención de la AI en niños con trasplante de órganos sólidos depende del tipo de trasplante.
  - En los niños que se someten a un trasplante de pulmón (con o sin corazón), se recomienda encarecidamente la profilaxis anti-*Aspergillus* para los mayores de 12 meses **(A-IIIIt)**.
  - En el trasplante de corazón solo, el riesgo de AI es bajo y no hay necesidad de profilaxis **(D-IIIIt)**. Sin embargo, el trasplante de corazón con un perfil de alto riesgo (por ejemplo, rechazo agudo, reexploración, hemodiálisis) es una indicación de profilaxis antifúngica **(B-IIIIt)**.
  - Se pueden usar formulaciones de amfotericina B lipídica nebulizada o azoles sistémicos con actividad antimoho para la prevención de la AI **(sin clasificación)**.
  - Se ha estudiado la eficacia y seguridad de la profilaxis con voriconazol en receptores de trasplante de pulmón; la incidencia global de AI fue del 1,5% en el grupo de profilaxis universal con voriconazol en comparación con el 23,5% en el grupo de profilaxis guiada.
- Niños sometidos a trasplante de hígado
    - La profilaxis antimicótica solo se recomienda en aquellos niños que presentan un perfil de alto riesgo (P.e., modelo para la puntuación de la enfermedad hepática en etapa terminal >30, insuficiencia hepática, insuficiencia renal, reintervención) **(B-IIIIt)**.
    - La duración de la profilaxis no está clara, pero parece apropiado un tratamiento de 3 a 4 semanas hasta que se resuelvan los factores de riesgo.
    - El fármaco de elección sigue siendo controvertido **(sin clasificación)**.
      - La amfotericina B lipídica ha mostrado una reducción significativa de las infecciones fúngicas invasivas sin una reducción de la mortalidad, pero está limitada por su potencial de nefrotoxicidad.
      - Las equinocandinas no son nefrotóxicas y se han publicado resultados prometedores en estudios preventivos centrados en receptores de trasplante de hígado de alto riesgo.
  - Niños sometidos a trasplante de riñón
    - En los receptores de trasplante renal pediátrico, no se recomienda la profilaxis antimicótica para prevenir la AI **(D-IIIIt)**.
  - Niños con enfermedad granulomatosa crónica (EGC)
    - La prevención de la AI juega un papel central en el manejo clínico de los niños con EGC y consiste en reducir la exposición ambiental a los mohos y el uso profiláctico de antifúngicos.
      - La profilaxis con itraconazol ha demostrado reducir significativamente la EFI en pacientes con EGC y se recomienda como profilaxis **(A-II)**.
      - El posaconazol es una alternativa favorable **(A-III)**.
      - El uso de interferón-γ humano recombinante profiláctico ha demostrado reducir el riesgo de infecciones graves (incluidas las infecciones por hongos) en la EGC en un 70%, pero persiste la controversia sobre su uso en la profilaxis de rutina.

En la **“Executive summary of clinical practice guideline for the management of invasive diseases caused by *Aspergillus*: 2018 Update by the GEMICOMED-SEIMC/REIPI”**<sup>25</sup>, El Grupo de Estudio de Micología Médica de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (GEMICOMED/SEIMC) publicó las siguientes recomendaciones en lo que respecta a profilaxis:

<sup>25</sup> García-Vidal C, Alastruey-Izquierdo A, Aguilar-Guisado M, Carratalà J, Castro C, Fernández-Ruiz M, Aguado JM, Fernández JM, Fortún J, Garnacho-Montero J, Gavalda J, Gudiol C, Guinea J, Gómez-López A, Muñoz P, Pemán J, Rovira M, Ruiz-Camps I, Cuenca-Estrella M. Executive summary of clinical practice guideline for the management of invasive diseases caused by *Aspergillus*: 2018 Update by the GEMICOMED-SEIMC/REIPI. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2019;37(8):535-541.

¿La profilaxis antimoho reduce la incidencia de AI en poblaciones de alto riesgo y cuáles son los mejores medicamentos?

- Profilaxis en pacientes con neoplasias hematológicas y trasplante de células madre hematopoyéticas.
  - Se recomienda la profilaxis con un agente antimoho para la prevención de AI en pacientes con leucemia aguda y neutropenia prolongada y profunda; receptores de TCMH alogénico durante la fase neutropénica; y aquellos con enfermedad de injerto contra huésped (EICH) de moderado a grave y/o inmunosupresión intensificada (**IA**).
  - Se pueden utilizar varios fármacos antimicóticos para reducir la incidencia de AI en pacientes de alto riesgo, incluidos: posaconazol (**AI**), voriconazol (**AI**), itraconazol (**BII**), micafungina (**BIII**), caspofungina (**CIII**), Amfotericina B liposomal en aerosol (**BI**) y formulaciones lipídicas intravenosas de Amfotericina B (**CII**).
- Profilaxis en trasplante de órganos sólidos
  - Se recomienda la profilaxis con un agente antimoho para la prevención de la AI solo en pacientes de alto riesgo con trasplante de órganos sólidos (Tabla 3).

¿Existe indicación de profilaxis secundaria para prevenir la recaída?

- La profilaxis secundaria destinada a prevenir la recaída de una AI previa se recomienda en pacientes inmunosuprimidos como en TCMH alogénico en la fase temprana, y con EICH crónica aguda o extensa con neutropenia grave y prolongada o en terapia de supresión de células T; y debe basarse en la respuesta del tratamiento a la terapia antimicótica inicial (**AII**).

**Tabla 3.** Indicaciones para profilaxis antifúngica en receptores de trasplantes de órganos sólidos

Type of transplant	Target population	Elective antifungal drug	Alternative antifungal drug	Duration
Kidney	Prophylaxis not recommended (CIII)			
Liver	If one major or two minor criteria: <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Major criteria:</i> retransplantation, fulminant hepatic failure, requirement for renal replacement therapy</li> <li>• <i>Minor criteria:</i> high transfusion requirement (≥40 units of cellular blood products), renal failure not requiring replacement therapy (eGFR: &lt;50 mL/min), choledochojejunostomy, early reintervention, multifocal colonization or infection by <i>Candida</i> spp.</li> </ul>	Micafungin (AI) Anidulafungin (AI) Caspofungin (AI)	L-AmB (BII) ABLC (BII)	For 2-4 weeks or until resolution of risk factors
Pancreas, pancreas-kidney	All recipients  If one of the following criteria: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Enteric drainage</li> <li>▪ Requirement for renal replacement therapy</li> <li>▪ Acute graft rejection</li> <li>▪ Delayed graft function</li> <li>▪ Surgical re-exploration</li> <li>▪ Vascular graft thrombosis</li> <li>▪ Postperfusion pancreatitis</li> <li>▪ Anastomotic problems</li> </ul>	Fluconazole (AII)  Micafungin (AII) Caspofungin (AII) Anidulafungin (AII)	L-AmB (AIII)	For 1-2 weeks  Until resolution of risk factors
Heart	If one of the following criteria: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Requirement for renal replacement therapy</li> <li>▪ Acute graft rejection</li> <li>▪ Surgical re-exploration</li> <li>▪ CMV disease</li> <li>▪ High levels of airborne <i>Aspergillus</i> conidia or another case of IA in the program within the 2 months before or after the procedure</li> </ul>	Itraconazole (AII) Caspofungin (AII)	Voriconazole (BIII) Posaconazole (CIII)	At least for 3 months or until resolution of risk factors

**Tabla 3.** Indicaciones para profilaxis antifúngica en receptores de trasplantes de órganos sólidos (continuación)

Type of transplant	Target population	Elective antifungal drug	Alternative antifungal drug	Duration
Lung, lung-heart	All recipients	Nebulized L-AmB 25 mg: until resolution of bronchial suture: 3 times a week; 2 to 6 months: once a week; >6 month: once every 2 weeks (AII)	Nebulized ABLC: 50 mg every 2 days for 2 weeks, then 50 mg once a week (BII) Voriconazole (CII)	Indefinite or at least for 12 months
	If one of the following criteria (targeted prophylaxis):	Nebulized L-AmB: 25 mg 3 times a week for 2 weeks, then once a week (BII)	Voriconazole [initiate beyond the first month after transplantation] (BII)	Until resolution of risk factors
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Induction with alemtuzumab or ATG</li> <li>▪ Acute graft rejection</li> <li>▪ Single-lung transplant</li> <li>▪ Colonization with <i>Aspergillus</i> spp. prior to transplantation or during the first 12 months</li> <li>▪ Severe IgG hypogammaglobulinemia (&lt;400 mg/dL)</li> </ul>			
Small bowel, multivisceral	All recipients	Fluconazole (AII)		For 3-4 weeks or until healing of anastomoses
	If one of the following criteria:	L-AmB (AII) Caspofungin (AII) Micafungin (AII) Anidulafungin (AII)	ABLC (AIII)	Until resolution of risk factors
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Requirement for renal replacement therapy</li> <li>▪ Acute graft rejection</li> <li>▪ Delayed graft function</li> <li>▪ Surgical re-exploration</li> <li>▪ Anastomotic problems</li> </ul>			

ABLC: amphotericin B lipid complex; ATG: anti-thymocyte globulin; CMV: cytomegalovirus; eGFR: estimated glomerular filtration rate; IgG: immunoglobulin G, L-AmB: liposomal amphotericin B; SOT: solid organ transplantation

En la “*Primary prophylaxis of invasive fungal infections in patients with haematological malignancies: 2017 update of the recommendations of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society for Haematology and Medical Oncology (DGHO)*”<sup>26</sup>, se plantean las siguientes recomendaciones (Tabla 4):

**Tabla 4.** Profilaxis antifúngica recomendada en pacientes con neutropenia (<500 células/μL >7 días)

Intention	Intervention	SoR	QoE
Prevent IFI in patients with neutropenia (< 500 cells/μL > 7 days), excluding alloSCT <sup>a</sup>	Posaconazole	A	I <sup>b</sup>
		B	III <sup>c</sup>
	Amphotericin B, liposomal, inhalation	B	II <sup>d</sup>
	Amphotericin B, liposomal, iv	C	I
	Caspofungin	C	I
	Fluconazole	C	I
	Itraconazole	C	I
	Itraconazole, iv	C	I
	Voriconazole	C	II
	Amphotericin B deoxycholate	D	I
	Micafungin	C	III <sup>h</sup>
Isavuconazole	C	II <sup>u</sup>	

<sup>a</sup> Currently, no recommendations for ALL patients applicable  
<sup>b</sup> Strong recommendation in AML/MDS remission induction chemotherapy only  
<sup>c</sup> Other settings, e.g. very severe aplastic anaemia and palliative treatment of MDS  
<sup>d</sup> All patients received fluconazole—dose and route were not reported

<sup>26</sup> Mellingshoff SC, Panse J, Alakel N, Behre G, Buchheidt D, Christopeit M, Hasenkamp J, et al. Primary prophylaxis of invasive fungal infections in patients with haematological malignancies: 2017 update of the recommendations of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society for Haematology and Medical Oncology (DGHO). *Ann Hematol.* 2018;97(2):197-207.

En lo que respecta al posaconazol la guía señala lo siguiente:

- Recomendamos la profilaxis antifúngica con posaconazol **(AI)** en pacientes con neutropenia. El posaconazol está disponible en diferentes formulaciones: suspensión oral, tableta y formulación intravenosa. La fuerte recomendación para el uso de posaconazol se basa en un gran ECA con la suspensión oral.
- La suspensión oral de posaconazol se usó en un estudio de cohorte retrospectivo de un solo centro desde 2014. Este estudio comparó la efectividad clínica de posaconazol con fluconazol en 130 pacientes que recibieron profilaxis durante la quimioterapia de primera inducción o primera reinducción para la LMA o SMD. El criterio de valoración principal fue infección fúngica invasiva (IFI) de avance posible, probable o definitivo. La eficacia del posaconazol fue superior a la del fluconazol, el IFI de avance probable/definitivo ocurrió en 9.2 y 27.0%, respectivamente. Las altas diferencias de IFI en diferentes estudios pueden explicarse por conjuntos de datos incompletos debido a la adquisición retrospectiva y las diferentes definiciones de IFI a pesar del uso generalizado de los criterios EORCT. Además, los efectos centrales impulsados por diferencias en el rigor de las estrategias de diagnóstico pueden contribuir a la discrepancia. Estos resultados respaldan nuestra fuerte recomendación anterior para la profilaxis antifúngica con posaconazol en pacientes con alto riesgo de IFI **(AI)**. En 2015, un análisis retrospectivo de 70 pacientes con LMA después de la quimioterapia de inducción encontró la necesidad frecuente de tratamiento antimicótico sistémico para IFI probable o comprobada a pesar de la profilaxis con suspensión oral de posaconazol.
- No hay datos disponibles para poblaciones con neutropenia persistente. P.e., anemia aplásica muy grave o SMD tratados con agentes hipometilantes. Por lo tanto, se deben extrapolar los hallazgos de otros estudios de pacientes neutropénicos de alto riesgo. El grupo recomienda la profilaxis con posaconazol en tales entornos clínicos (BII), a menos que dicha profilaxis esté contraindicada debido a interacciones farmacológicas; p.e. TODOS los pacientes.
- No se pueden hacer recomendaciones basadas en la evidencia sobre la duración de la profilaxis en pacientes con neutropenia persistente. Existe poca evidencia con respecto a la profilaxis con posaconazol durante la terapia de consolidación de la LMA **(CIIt)**. Se necesitan más ensayos prospectivos sobre la profilaxis antifúngica en pacientes con LLA, anemia aplásica o SMD para ofrecer recomendaciones basadas en evidencia en el futuro.
- La suspensión oral de posaconazol tiene una biodisponibilidad limitada, lo que subraya la necesidad de mejores formulaciones absorbibles. Desde 2014, se han publicado dos estudios sobre la profilaxis con tabletas de posaconazol de liberación retardada (LR). Un estudio comparó comprimidos de 200 y 300 mg en 54 pacientes para evaluar la farmacocinética y el perfil de seguridad (NCT01777763). La exposición objetivo de una concentración promedio en estado estable de >500 ng/ml se alcanzó en 15 de 19 pacientes que recibieron 200 mg una vez al día y en 31 de 32 con 300 mg una vez al día. Los comprimidos se toleraron bien. El segundo estudio caracterizó la farmacocinética y la seguridad de los comprimidos de posaconazol en 210 pacientes con neutropenia después de quimioterapia por neoplasias hematológicas o en receptores de TCMH alogénico. Los pacientes tomaron comprimidos de posaconazol 300 mg LR una vez al día, independientemente de la ingesta de alimentos. Los objetivos de exposición preespecificados se alcanzaron en casi todos los pacientes. El fármaco fue bien tolerado y seguro, similar a la suspensión oral de posaconazol. La formulación en tableta de posaconazol es segura, eficaz y proporciona una absorción predecible. Por lo tanto, recomendamos los comprimidos de posaconazol como fármaco de elección para la prevención de IFI en pacientes con AML y MDS **(AI)**.
- Un estudio evaluó la farmacocinética y la seguridad del posaconazol intravenoso en la profilaxis antifúngica de pacientes neutropénicos con LMA, SMD o en el contexto de un

TCMH alogénico. En total, 237 recibieron 300 mg de posaconazol IV dos veces/día el día 1 y, posteriormente, 300 mg iv una vez/día durante un máximo de 28 días. Se alcanzaron concentraciones promedio entre 500 y 2500 ng/ml en el 94% de los pacientes. Los eventos adversos relacionados con el tratamiento más comunes fueron diarrea, náuseas y erupción cutánea (8%, 5% y 5%, respectivamente). Recomendamos posaconazol IV en pacientes cuando las formulaciones orales no son apropiadas, pero enfatizamos la necesidad de más ensayos aleatorizados.

### c. EVALUACIONES DE TECNOLOGÍA SANITARIA

#### INTERNATIONAL HTA DATABASE (INAHTA)<sup>27</sup>

En el motor de búsqueda de esta agencia de tecnologías sanitarias, no se rescató evaluaciones de tecnologías sanitarias en las que se evaluó posaconazol como profilaxis en infección fúngica invasiva.

#### CADTH (CANADÁ)<sup>28</sup>

En el reporte de respuesta rápida: “*Posaconazole for the Prophylaxis and Treatment of Invasive Aspergillosis: A Review of Clinical Effectiveness and Guidelines*”, publicado en julio del 2017, se formularon tres preguntas clínicas de las cuales, dos estaban referidas al uso de posaconazol como profilaxis: ¿Cuál es la eficacia clínica del posaconazol para la profilaxis de la aspergilosis invasiva en pacientes que se han sometido a trasplantes de células madre o en pacientes con cáncer con alto riesgo de neutropenia? y ¿Cuáles son las pautas basadas en la evidencia asociadas con el uso de posaconazol para la profilaxis y el tratamiento de la aspergilosis invasiva en cualquier paciente? Siendo los principales hallazgos los siguientes:

- La evidencia revisada reveló la superioridad del posaconazol sobre la primera generación de triazoles (fluconazol e itraconazol) en la prevención de infecciones fúngicas invasivas en pacientes con leucemia mieloide aguda o síndromes mielodisplásicos que se someten a quimioterapia y en receptores de trasplantes alogénicos de células madre hematopoyéticas.
- La evidencia limitada de dos estudios abiertos no aleatorios demostró que la terapia de rescate con posaconazol fue más efectiva que la terapia de rescate con amfotericina B u otras terapias convencionales para el tratamiento de pacientes con malignidad hematológica y aspergilosis invasiva refractaria.
- Las guías basadas en evidencia incluidas, recomiendan posaconazol como una alternativa al voriconazol para la terapia de rescate de la aspergilosis invasiva. También recomiendan posaconazol como profilaxis antifúngica primaria contra la aspergilosis invasiva en pacientes con leucemia mieloide aguda o síndrome mielodisplásico; así como en receptores de trasplante de células madre hematopoyéticas. La revisión no encontró pruebas sobre el uso de posaconazol como opción de tratamiento de primera línea para la aspergilosis invasiva.

En base a estos hallazgos los autores concluyen que:

- A pesar de la variación en el tipo de estudio, el entorno clínico y las características de las poblaciones entre los estudios incluidos, se encontraron patrones consistentes en los resultados informados. La evidencia revisada mostró que el posaconazol tuvo un efecto significativamente mejor que la primera generación de triazoles (fluconazol e itraconazol) en la prevención de las IFI en general, y la AI en particular. Sin embargo,

<sup>27</sup> International HTA database. Search [Internet]. Canadá; [citado 10 feb 2021]. Disponible en: <https://database.inahta.org/about>

<sup>28</sup> Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Search [Internet]. Canadá; [citado 10 feb 2021]. Disponible en: <https://www.cadth.ca/search?keywords=posaconazole>

las medidas de beneficio de supervivencia fueron comparables entre posaconazol y la profilaxis con otros triazoles.

- Las pautas basadas en la evidencia incluidas recomiendan posaconazol como una alternativa al voriconazol para el tratamiento de rescate de la AI y para la profilaxis antifúngica primaria contra la AI en pacientes con LMA o síndrome mielodisplásico, así como en receptores de TCMH.
- Las pautas también sugieren la profilaxis con posaconazol como una alternativa al fluconazol en pacientes  $\geq 13$  años de edad con LMA o síndrome mielodisplásico durante la quimioterapia, especialmente para aquellos considerados con mayor riesgo de AI. Se puede considerar posaconazol en niños  $\geq 13$  años de edad con EICH después de un TCMH alogénico.
- En general, los hallazgos coincidieron con los resultados de una revisión anterior y los respaldan. No obstante, se necesitan más ECA comparativos y estudios observacionales bien controlados, preferiblemente en un entorno local, para confirmar la eficacia clínica y la seguridad del posaconazol para la profilaxis y el tratamiento de la AI, especialmente en la población pediátrica.

## VIII. EVIDENCIA COMPARATIVA EN EFICACIA/EFFECTIVIDAD

### a. REVISIONES SISTEMÁTICAS/META-ANÁLISIS

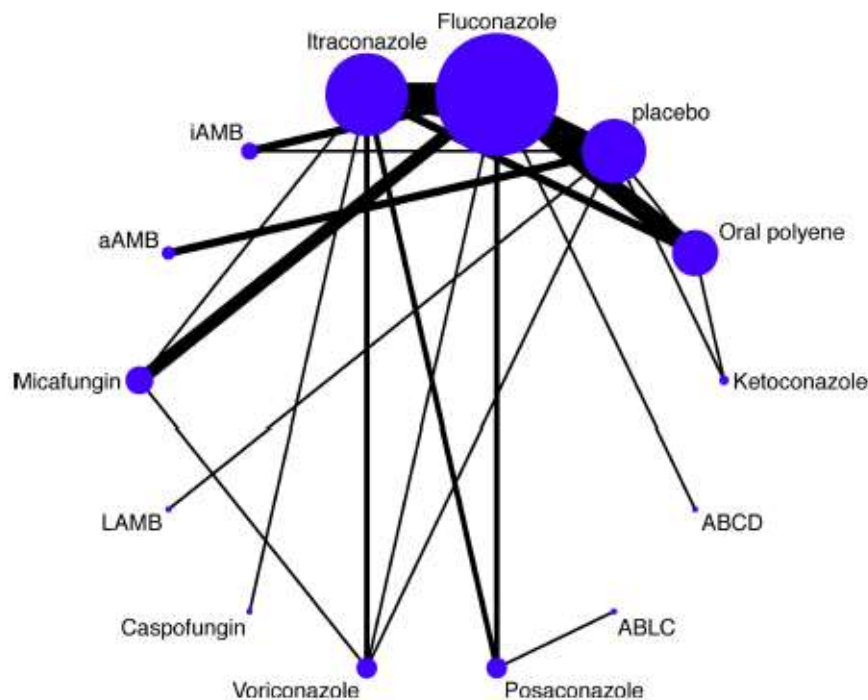
#### CHO-HAO LEE (2018)<sup>29</sup>

En esta revisión sistemática, la evidencia se sintetizó mediante un metanálisis en red, cuyo objetivo era evaluar la profilaxis fúngica primaria en neoplasias hematológicas, evaluando la evidencia sobre eficacia y realizando una comparación integrada de todos los tratamientos actuales.

Se recuperaron un total de 331 citas de diversas bases de datos, de los cuales 54 ensayos clínicos aleatorizados controlados fueron incluidos en el análisis. Se identificaron 13 brazos: (i) polieno oral, (ii) amfotericina B convencional intravenosa (iAMB), (iii) amfotericina B en aerosol (aAMB), (iv) amfotericina B liposomal (LAMB), (v) amfotericina B complejo lipídico (ABLC), (vi) ketoconazol (KTCZ), (vii) fluconazol (FLCZ), (viii) itraconazol (ITCZ), (ix) voriconazol (VOCZ), (x) posaconazol, (xi) micafungina (MCFG), (xii) caspofungina (CASP) y (xiii) placebo.

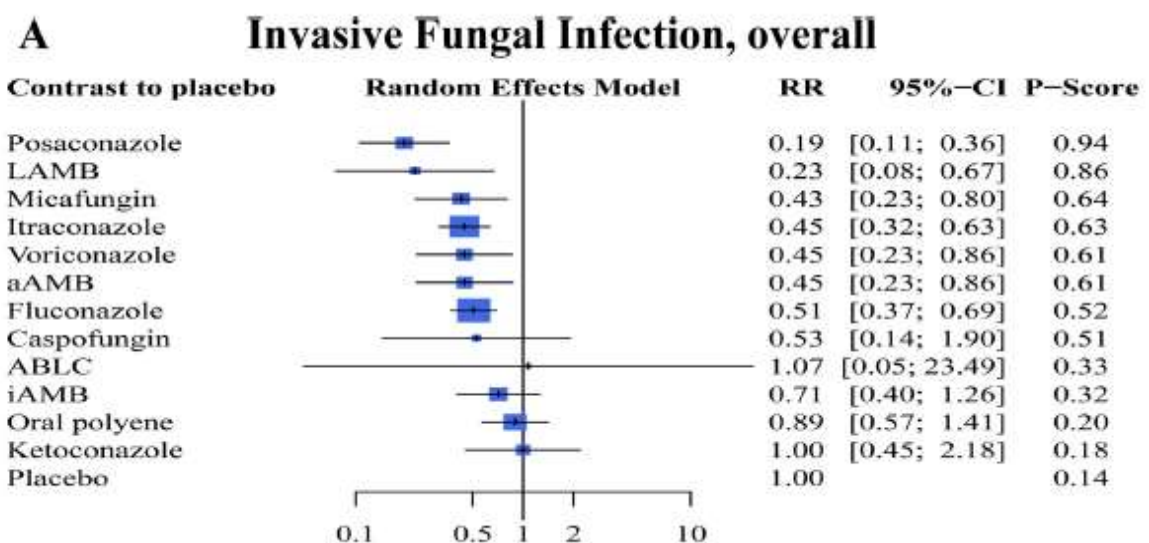
La figura 3, se describe la red integral para la profilaxis fúngica primaria en pacientes con malignidad hematológica. Para incluir todos los ensayos dentro de un marco, se asumió que no había diferencias en la eficacia independientemente del esquema de dosificación y la duración.

<sup>29</sup> Lee CH, Lin C, Ho CL, Lin JC. Primary Fungal Prophylaxis in Hematological Malignancy: a Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Antimicrob Agents Chemother.* 2018 Jul 27;62(8):e00355-18.



**Figura 3.** Esquema de la red de evidencia utilizada en el metaanálisis en red. Los tratamientos directamente comparables están vinculados con una línea.

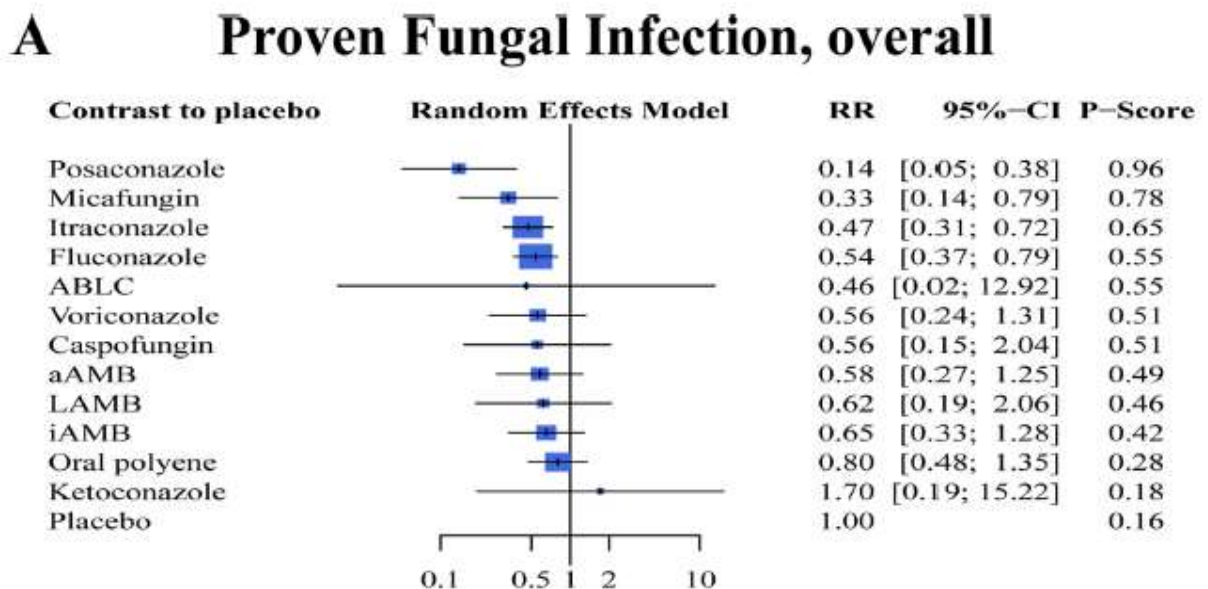
Todos los tratamientos se ordenaron según su clasificación, junto con su riesgo relativo (RR) y sus intervalos de confianza (IC) al 95%, en comparación con el del placebo. También se enumeraron las puntuaciones de probabilidad de ser el tratamiento más eficaz. Entre los agentes antimicóticos, posaconazol, amfotericina B liposomal, micafungina, itraconazol, voriconazol, amfotericina B en aerosol y fluconazol revelaron una incidencia de infección fúngica invasiva significativamente menor, con RR de 0,19 a 0,51 en comparación con el placebo. El posaconazol ocupó el puesto más alto en la prevención de la infección fúngica invasiva (RR, 0,19; IC 95%, 0,11 a 0,36; puntuación de probabilidad [P], 94%) (Figura 4).



**Figura 4.** Forest plot de infecciones fúngicas invasivas.

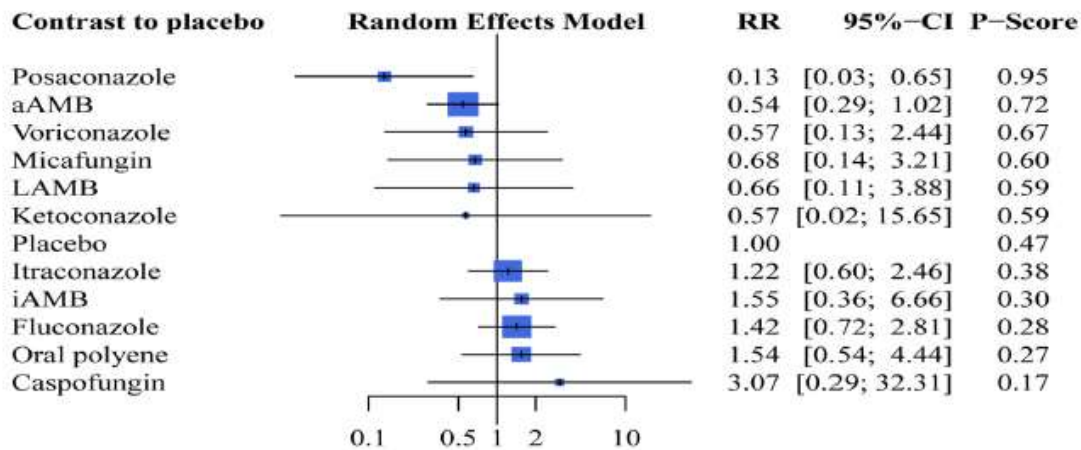
Según los resultados del metaanálisis en red de las infecciones fúngicas comprobadas, en general (48 ensayos, 11050 casos), posaconazol, micafungina, itraconazol y fluconazol mostraron una reducción de las infecciones fúngicas comprobadas, con RR de 0,14 a 0,54 (Figura 5A). En cuanto a la posible eficacia de la profilaxis para diferentes espectros de hongos, el posaconazol fue el más eficaz en la reducción de la aspergilosis comprobada (RR, 0,13; IC 95%, 0,03 a 0,65) (Figura 5B). El itraconazol, caspofungina, fluconazol y amfotericina B convencional intravenosa mostraron una disminución significativa de la incidencia de candidiasis comprobada; entre ellos, el itraconazol fue el más alto (RR, 0,21; IC 95%, 0,11 a 0,39) (Figura 5C).

Los autores concluyeron que, en pacientes con neoplasias hematológicas que desarrollan fiebre neutropénica posterior a una quimioterapia mielosupresora o TCMH, el posaconazol es una buena opción como profilaxis fúngica primaria. Para pacientes que viven en áreas con una alta incidencia de candidiasis, la micafungina, el itraconazol y el fluconazol serían las opciones más efectivas. Cuando existe la necesidad de rotar los agentes antimicóticos debido a eventos adversos, la micafungina sería una opción segura. No obstante, señalan que sigue siendo esencial realizar ensayos de fase III para obtener pruebas más directas y comparativas.

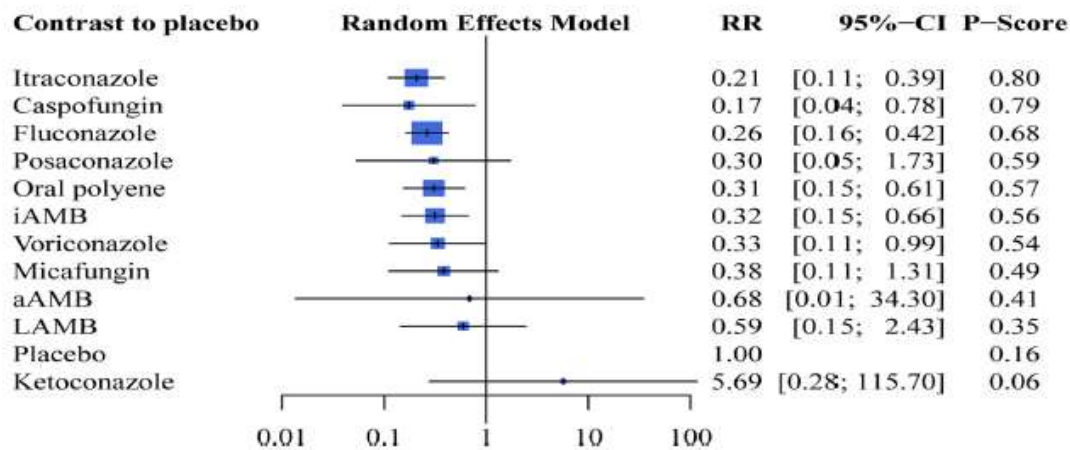


**Figura 5.** Infección por hongos comprobada. (A) *Forest plot* de infección fúngica comprobada.

## B Proven Aspergillosis Infection



## C Proven Candidiasis Infection



**Figura 5.** Infección por hongos comprobada. (B) *Forest plot* de la infección por aspergilosis comprobada. (C) *Forest plot* de infección por candidiasis comprobada.

### b. ENSAYOS CLÍNICOS ALEATORIZADO

En las bases de datos consultadas (PubMed, Tripdatabase, SumSearch 2), no se capturaron ECAs en las que se evalúe la eficacia de posaconazol en tabletas como profilaxis en infecciones fúngicas invasivas; sin embargo, se incluyó estudios basados en el uso de la formulación en solución oral, tomando como base, la variabilidad farmacocinética a favor de las tabletas.

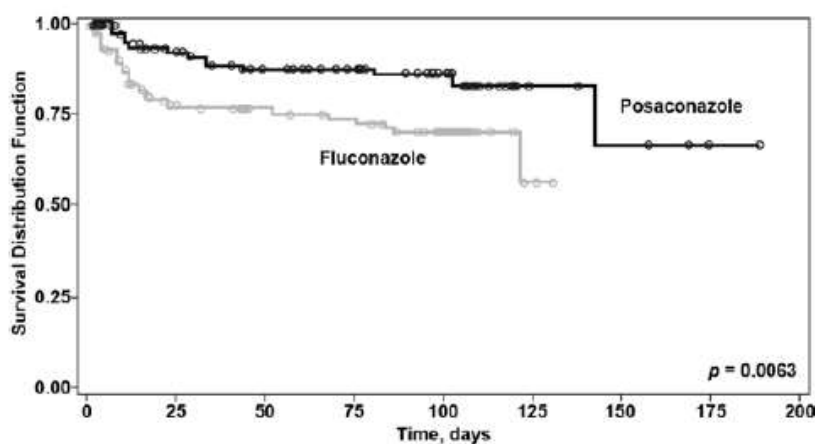
#### SHEN (2013)<sup>30</sup>

En este ensayo clínico multicéntrico y aleatorizado realizado en China se enroló pacientes (18 – 70 años) con neutropenia persistente inducida por quimioterapia o en riesgo de desarrollarla, y con leucemia mielógena aguda (LMA) o síndrome mielodisplásico (MDS). A los cuales se les administró profilaxis con posaconazol (200 mg 3 veces al día en suspensión oral) o fluconazol (400 mg una vez al día) durante un máximo de 12 semanas,

<sup>30</sup> Shen Y, Huang XJ, Wang JX, Jin J, Hu JD, Yu K, Wu DP, Wang SJ, Yu L, Chen XQ, Liu T, Liang YM, Chen FP, Li Y, Shen ZX. Posaconazole vs. fluconazole as invasive fungal infection prophylaxis in China: a multicenter, randomized, open-label study. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2013;51(9):738-45.

o hasta que los pacientes se recuperen de la neutropenia y alcancen la remisión completa, o se produzca una IFI. El criterio de valoración principal fue la incidencia de IFI probada, probable o posible durante el tratamiento. Los criterios de valoración secundaria fueron, la tasa de fracaso clínico, la mortalidad por todas las causas y el tiempo hasta el primer tratamiento antimicótico.

Un total de 252 pacientes de 15 centros chinos fueron asignados al azar para recibir posaconazol (n=129) o fluconazol (n=123). Para el análisis estadístico se incluyeron 117 pacientes de cada grupo. La incidencia de IFI probada, probable o posible fue del 9,4% (11/117) y del 22,2% (26/117) en los grupos de posaconazol y fluconazol, respectivamente ( $p=0,0114$ ). El tiempo de 100 días hasta la primera aparición de la tasa de IFI probada, probable o posible fue  $13,8\pm 3,5\%$  en el grupo de posaconazol y  $29,2\pm 4,6\%$  en el grupo de fluconazol ( $p=0.0063$ ) (Figura 6).



**Figura 6.** Análisis de Kaplan-Meier del tiempo hasta la primera aparición de IFI probada, probable o posible.

La tasa de fracaso clínico fue menor en el grupo de posaconazol con 31,62% (37/117, IC 95%: 23,3-40,9) y 41,88% (49/117, IC 95%: 32,8-51,4) en el grupo de fluconazol Sin embargo, no hubo diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos ( $p=0,168$ ). Los eventos adversos más comunes fueron anomalías de la función hepática (11 pacientes (8,8%) con posaconazol y 6 (5,0%) con fluconazol ( $p=0,221$ )).

### CORNELY (2007)<sup>31</sup>

En este ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado en el que participaron evaluadores que desconocían las asignaciones de tratamiento, se comparó la eficacia y seguridad del posaconazol frente a fluconazol o itraconazol como profilaxis para pacientes con neutropenia prolongada. Los pacientes recibieron profilaxis con cada ciclo de quimioterapia hasta la recuperación de la neutropenia y la remisión completa, hasta la aparición de una infección fúngica invasiva, o hasta por 12 semanas, o lo que ocurriera primero. Se comparó la incidencia de infecciones fúngicas invasivas probadas o probables durante el tratamiento (criterios de valoración primario) entre los grupos de posaconazol y fluconazol o itraconazol; como criterios de valoración secundarios se evaluó, la muerte por cualquier causa y el tiempo transcurrido hasta la muerte.

<sup>31</sup> Cornely OA, Maertens J, Winston DJ, Perfect J, Ullmann AJ, Walsh TJ, Helfgott D, Holowiecki J, Stockelberg D, Goh YT, Petrini M, Hardalo C, Suresh R, Angulo-Gonzalez D. Posaconazole vs. fluconazole or itraconazole prophylaxis in patients with neutropenia. *N Engl J Med.* 2007 Jan 25;356(4):348-59.

Un total de 304 pacientes fueron asignados al azar para recibir posaconazol 200 mg en suspensión oral tres veces al día, y 298 pacientes fueron asignados al azar para recibir fluconazol 400 mg en suspensión oral una vez al día (240 pacientes) o itraconazol 200 mg en una solución oral dos veces al día (58 pacientes). Se notificaron infecciones fúngicas invasivas probadas o probables en 7 pacientes (2%) en el grupo de posaconazol y 25 pacientes (8%) en el grupo de fluconazol o itraconazol (Tabla 5). Menos pacientes en el grupo de posaconazol tuvieron aspergilosis invasiva (2 [1%] frente a 20 [7%],  $P < 0,001$ ).

**Tabla 5.** Infección fúngica invasiva probada o probable durante la fase de tratamiento

Invasive Fungal Infection	Posaconazole (N= 304)	Fluconazole or Itraconazole (N= 298)	Fluconazole (N= 240)	Itraconazole (N= 58)	P Value	95% CI
		number (percent)				
Proven or probable†	7 (2)	25 (8)	19 (8)	6 (10)	<0.001	-9.7 to -2.5
Mold						
Invasive aspergillosis	2 (1)	20 (7)	15 (6)	5 (9)	<0.001	-9.1 to -3.1
<i>Aspergillus fumigatus</i>	0	2	1	1		
<i>A. flavus</i>	0	2	2	0		
Aspergillus species‡	2	16	12	4		
Rhizopus species	0	1	1	0		
<i>Pseudallescheria boydii</i>	0	1	1	0		
Mold, not otherwise specified	1	0	0	0		
Yeast						
Invasive candidiasis	3 (1)	2 (<1)	2 (<1)	0		
<i>Candida glabrata</i>	2	1	1	0		
<i>C. krusei</i>	0	1§	1§	0		
<i>C. parapsilosis</i>	0	1§	1§	0		
<i>C. tropicalis</i>	1	0	0	0		
Other						
<i>Pneumocystis jirovecii</i> ¶	1	1	0	1		

\* The treatment phase was defined as the period from randomization to 7 days after the last dose of the study drug had been administered during the last cycle of chemotherapy. P values were calculated with the use of the chi-square test. P values and 95% confidence intervals (CIs) are reported for the posaconazole group as compared with the pooled fluconazole and itraconazole groups.

† The global distribution of invasive fungal infection was as follows: United States, 7 patients (posaconazole group, 1 of 81; fluconazole or itraconazole group, 6 of 78), Europe, 15 patients (posaconazole, 3 of 125; fluconazole or itraconazole, 12 of 127), Canada, 0 patients, Far East, 5 patients (posaconazole, 2 of 18; fluconazole or itraconazole, 3 of 21), and Latin America, 5 patients (posaconazole, 1 of 66; fluconazole or itraconazole, 4 of 58).

‡ Microbiologic criteria for proven or probable infection with aspergillus species included a positive test for aspergillus galactomannan antigen ( $\geq 0.5$  on the galactomannan index), not necessarily a positive culture, or compatible histopathological findings.

§ Two infections were in one patient; therefore, they are counted as a single infection.

¶ *Pneumocystis pneumonia* was included even though there is no evidence that azoles, including the study drugs, act against *P. jirovecii*.

Las tasas de éxito o fracaso clínico y las razones del fracaso clínico se enumeran en la Tabla 6. De los 304 pacientes del grupo de posaconazol, 81 (27%) recibieron un agente antifúngico empírico durante la fase de tratamiento, al igual que 112 de los 298 pacientes (38%) en el grupo de fluconazol o itraconazol ( $P=0,004$ ). La supervivencia fue 6% en el grupo de posaconazol y 2% en el grupo de fluconazol o itraconazol ( $P=0,04$ ). No hubo diferencia estadísticamente significativa entre los grupos en los eventos adversos graves posible o probablemente relacionados con el tratamiento ( $p=0,01$ ). Los eventos adversos relacionados con los tratamientos más comunes en ambos grupos fueron alteraciones del tracto gastrointestinal.

**Tabla 6.** Respuesta clínica y razones de fracaso clínico durante la fase de tratamiento

Clinical Response	Posaconazole (N=304)	Fluconazole or Itraconazole (N=298)	P Value	95% CI
	no. (%)			
Clinical success	195 (64)	160 (54)		
Clinical failure†	109 (36)	138 (46)	0.009	-18.3 to -2.6
Proven or probable invasive fungal infection	7 (2)	25 (8)	<0.001	-9.7 to -2.5
Use of systemic antifungal agent for ≥4 consecutive days for a suspected fungal infection‡	68 (22)	101 (34)	0.002	-18.7 to -4.3
Adverse event possibly or probably related to study treatment, resulting in discontinuation	25 (8)	25 (8)	0.94	
Use of intravenous study drug for ≥4 consecutive days or for 10 days in total	6 (2)§	12 (4)	0.14	
Withdrawal for any reason and loss to follow-up	8 (3)	1 (<1)	0.02	0.0 to 4.2

\* The treatment phase was defined as the period from randomization to 7 days after the last dose of the study drug had been administered during the last cycle of chemotherapy. P values were calculated with the use of the chi-square test. P values are reported for the posaconazole group as compared with the pooled fluconazole and itraconazole groups; related 95% confidence intervals (CIs) are provided when significance was achieved.

† Clinical failure was also defined as randomization without subsequent treatment, which accounted for 7 of the 304 patients (2%) in the posaconazole group and 6 of the 298 patients (2%) in the fluconazole or itraconazole group. Numbers of patients in each subcategory do not sum to the total because some patients had more than one type of clinical failure.

‡ Amphotericin B was the systemic antifungal agent most frequently administered to patients in both groups.

§ Seventeen patients in the posaconazole group received amphotericin B intravenously as an alternative to posaconazole; however, only six of them received it for 4 consecutive days or more or for 10 days in total.

### ULLMANN (2007)<sup>32</sup>

En este ensayo clínico internacional, aleatorizado, doble ciego, se comparó posaconazol oral con fluconazol oral como profilaxis contra infecciones fúngicas invasivas en pacientes con enfermedad de injerto contra huésped (EICH) que estaban recibiendo terapia inmunosupresora. El criterio principal de valoración fue la incidencia de infecciones fúngicas invasivas probadas o probables desde la aleatorización hasta el día 112 del periodo de tratamiento fijo. Para el criterio principal de valoración, el fracaso de la profilaxis se definió como el desarrollo de una infección fúngica invasiva durante el período de tratamiento.

De un total de 600 pacientes, 301 fueron asignados a posaconazol y 299 a fluconazol. Al final del período de tratamiento fijo de 112 días, el posaconazol resultó ser tan eficaz como el fluconazol para prevenir todas las infecciones fúngicas invasivas (incidencia, 5,3% y 9,0%, respectivamente; OR 0,56; IC 95%, 0,30 - 1,07; P=0,07) y fue superior al fluconazol en la prevención de la aspergilosis invasiva probada o probable (2,3% frente a 7,0%; OR 0,31; IC del 95%, 0,13 - 0,75; P=0,006) (Tabla 7).

<sup>32</sup> Ullmann AJ, Lipton JH, Vesole DH, Chandrasekar P, Langston A, Tarantolo SR, Greinix H, Morais de Azevedo W, Reddy V, Boparai N, Pedicone L, Patino H, Durrant S. Posaconazole or fluconazole for prophylaxis in severe graft-versus-host disease. *N Engl J Med.* 2007;356(4):335-47.

**Tabla 7.** Infecciones fúngicas invasivas probadas o probables durante el período de tratamiento fijo y el período de exposición, según el patógeno, entre los pacientes asignados a un fármaco de estudio.

Pathogen or Pathogen Group	Posaconazole Group	Fluconazole Group	Odds Ratio (95% CI)	P Value
	(N=301)	(N=299)		
no. (%)				
<b>Fixed treatment period</b>				
All proven and probable invasive fungal infections*	16 (5.3)	27 (9.0)	0.56 (0.30–1.07)	0.07
All invasive aspergillosis	7 (2.3)	21 (7.0)	0.31 (0.13–0.75)	0.006
Aspergillus (not otherwise specified)	0	5		
Aspergillus galactomannan antigen index	5	6		
<i>A. fumigatus</i>	2	5		
<i>A. flavus</i>	0	3		
<i>A. niger</i>	0	1		
<i>A. terreus</i>	0	1		
All candida species	4	4		
<i>C. krusei</i>	1	1		
<i>C. albicans</i>	0	1		
<i>C. glabrata</i>	2	1		
<i>C. parapsilosis</i>	0	1		
Candida (not otherwise specified)	1	0		
Other fungi	5	2		
<i>Pseudallescheria boydii</i>	1	0		
<i>Rhizomucor miehei</i>	0	1		
<i>Trichosporon beigelii</i>	1	0		
<i>Scedosporium prolificans</i>	1	0		
Mold (not otherwise specified)	2	1		

**Tabla 7.** Infecciones fúngicas invasivas probadas o probables durante el período de tratamiento fijo y el período de exposición, según el patógeno, entre los pacientes asignados a un fármaco de estudio (continuación).

Pathogen or Pathogen Group	Posaconazole Group	Fluconazole Group	Odds Ratio (95% CI)	P Value
	(N=291)	(N=288)		
no. (%)				
<b>Exposure period†</b>				
All proven and probable invasive fungal infections*	7 (2.4)	22 (7.6)	0.30 (0.12–0.71)	0.004
All invasive aspergillosis	3 (1.0)	17 (5.9)	0.17 (0.05–0.57)	0.001
Aspergillus (not otherwise specified)	0	4		
Aspergillus galactomannan antigen index	3	4		
<i>A. fumigatus</i>	0	6‡		
<i>A. flavus</i>	0	2		
<i>A. niger</i>	0	0		
<i>A. terreus</i>	0	1		
All candida species	1	3		
<i>C. krusei</i>	0	1		
<i>C. albicans</i>	0	1		
<i>C. glabrata</i>	1	1		
<i>C. parapsilosis</i>	0	0		
Candida (not otherwise specified)	0	0		
Other fungi	3	2		
<i>P. boydii</i>	1	0		
<i>R. miehei</i>	0	1		
<i>T. beigelii</i>	1	0		
<i>S. prolificans</i>	0	0		
Mold (not otherwise specified)	1	1		

\* Cases of probable invasive aspergillosis confirmed on aspergillus galactomannan immunosay (Platelia Aspergillus EIA, Bio-Rad Laboratories) were included in this category.

† The total numbers of patients for the analysis of invasive fungal infections during the exposure period were 291 in the posaconazole group and 288 in the fluconazole group.

‡ An invasive fungal infection that developed in one patient on day 113 (while the patient was receiving the study drug) was not counted as occurring during the fixed treatment period (the interval beginning on the date of randomization and ending on day 112).

Mientras que los pacientes estaban recibiendo los medicamentos del estudio (período de exposición) en el grupo de posaconazol, en comparación con el grupo de fluconazol, hubo menos infecciones fúngicas invasivas irruptivas (2,4% frente a 7,6%,  $p=0,004$ ), en particular aspergilosis invasiva (1,0% frente a 5,9%,  $P=0,001$ ). La mortalidad general fue similar en ambos grupos, pero el número de muertes por infecciones fúngicas invasivas fue menor en el grupo de posaconazol (1%, frente a 4% en el grupo de fluconazol;  $P=0,046$ ). La incidencia de eventos adversos relacionados con el tratamiento fue similar en los dos grupos (36% en el grupo de posaconazol y 38% en el grupo de fluconazol), y las tasas de eventos adversos graves relacionados con el tratamiento fueron 13% y 10%, respectivamente.

## IX. EVIDENCIA EN SEGURIDAD

### a. REVISIONES SISTEMÁTICAS

En las bases de datos consultadas (PubMed, Tripdatabase, SumSearch 2), no se capturaron revisiones sistemáticas en las que se evalúe la seguridad de posaconazol como profilaxis en infecciones fúngicas invasivas.

### b. SUMARIOS

#### LEXICOMP (UPTODATE) <sup>33</sup>

Según esta base de datos se han reportado las siguientes reacciones adversas asociadas a posaconazol (*Tabla 8*).

**Tabla 8.** Reacciones adversas asociadas a posaconazol según frecuencia

Frecuencia	Descripción
>10%	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Cardiovascular:</b> tromboflebitis (intravenosa, mediante catéter venoso periférico: 60%), hipertensión (8% a 18%), edema periférico (12% a 16%), <b>edema de extremidades inferiores (oral: 15%), hipotensión (oral: 14%), taquicardia (oral: 12%).</b></li> <li>• <b>Sistema nervioso central:</b> dolor de cabeza (8% a 28%), <b>escalofríos (oral: ≤20%),</b> fatiga (3% a 17%), <b>insomnio (oral: 1% a 17%),</b> escalofríos (10% a 16%), <b>mareos (oral: 11%).</b></li> <li>• <b>Dermatológico:</b> erupción cutánea (3% a 24%), <b>prurito (oral: 11%)</b></li> <li>• <b>Endocrino y metabólico:</b> <b>hipopotasemia (oral: ≤30%),</b> hipomagnesemia (10% a 18%), <b>hiperglucemia (oral: 11%).</b></li> <li>• <b>Gastrointestinal:</b> Diarrea (10% a 42%), náuseas (9% a 38%), vómitos (7% a 29%), dolor abdominal (5% a 27%), estreñimiento (8% a 21%), <b>anorexia (oral: 2% a 15%), estomatitis (oral: 14%),</b> disminución del apetito (10% a 12%), dolor abdominal superior (6% a 11%).</li> <li>• <b>Hematológicos y oncológicos:</b> trombocitopenia (≤29%), anemia (2% a 25%), <b>neutropenia (oral: 4% a 23%),</b> petequias (8% a 11%).</li> <li>• <b>Hepático:</b> <b>aumento de la alanina aminotransferasa sérica (oral: ≤17%).</b></li> <li>• <b>Neuromuscular y esquelético:</b> <b>dolor musculoesquelético (oral:</b></li> </ul>

<sup>33</sup> Lexicomp. Posaconazole: Drug information [Internet]. UpToDate. [citado 08 Ene 2021]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/search>

	<p><b>16%), artralgia (oral: 11%).</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Respiratorio:</b> tos (3% a 24%), disnea (1% a 20%), epistaxis (14% a 17%), <b>faringitis (oral: 12%).</b></li> <li>• <b>Varios:</b> fiebre (21% a 45%).</li> </ul>
<b>1% a 10%:</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Cardiovascular:</b> <b>edema (oral: 9%),</b> embolia pulmonar (&lt;5%), <i>torsades de pointes</i> (&lt;5%).</li> <li>• <b>Sistema nervioso central:</b> parestesia (&lt;5%), <b>dolor (oral: 1%).</b></li> <li>• <b>Dermatológico:</b> <b>Diaforesis (oral: 2%).</b></li> <li>• <b>Endocrino y metabólico:</b> hipocalcemia (9%), insuficiencia adrenocortical (&lt;5%), <b>deshidratación (oral: 1%), pérdida de peso (oral: 1%).</b></li> <li>• <b>Gastrointestinal:</b> dispepsia (10%), pancreatitis (&lt;5%), <b>candidiasis oral (oral: 1%).</b></li> <li>• <b>Genitourinario:</b> <b>hemorragia vaginal (oral: 10%).</b></li> <li>• <b>Hematológicos y oncológicos:</b> síndrome urémico hemolítico (&lt;5%), púrpura trombocitopénica trombótica (&lt;5%).</li> <li>• <b>Hepático:</b> hiperbilirrubinemia (<math>\leq 10\%</math>), insuficiencia hepática (&lt;5%), hepatitis (&lt;5%), hepatomegalia (&lt;5%), aumento de las enzimas hepáticas (&lt;5%), ictericia (&lt;5%), aumento de aspartato sérico aminotransferasa (<math>\leq 4\%</math>), <b>aumento de la fosfatasa alcalina sérica (oral: <math>\leq 3\%</math>).</b></li> <li>• <b>Hipersensibilidad:</b> reacción de hipersensibilidad (&lt;5%).</li> <li>• <b>Infección:</b> <b>infección por herpes simple (oral: 3%).</b></li> <li>• <b>Neuromuscular y esquelético:</b> <b>dolor de espalda (oral: 10%), astenia (oral: 2% a 10%).</b></li> <li>• <b>Renal:</b> insuficiencia renal aguda (&lt;5%).</li> <li>• <b>Respiratorio:</b> <b>neumonía (oral: 3%).</b></li> </ul>
<b>&lt;1%*</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Colestasis, intervalo QT prolongado en el ECG, pseudoaldosteronismo.</li> </ul>

\* Basado en reportes de casos y/o poscomercialización

MICROMEDEX<sup>34</sup>

Según esta base de datos, se han reportado las siguientes reacciones adversas con posaconazol como principio activo (Tabla 9).

**Tabla 9.** Reacciones adversas asociadas a posaconazol

Efectos	Evento adverso	Frecuencia
Cardiovascular*	Edema	Profilaxis, 9%
	Hipertensión	Profilaxis, 8 – 18%
	Hipotensión	Profilaxis, 14%
	Edema periférico	Profilaxis, 12 - 16%
	Intervalo QT prolongado	1 – 2%
	Taquicardia	Profilaxis, 12%

<sup>34</sup> IBM Micromedex. Drug Result Page: Posaconazole [Internet]. IBM Watson Health. [citado 14 feb 2021]. Disponible en: <https://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/>

	Torsades de pointes	<5%
Dermatológico	Prurito	Profilaxis, 11%
	Erupción cutánea	Profilaxis, 15 - 19%; candidiasis orofaríngea, 3%; candidiasis orofaríngea, 15%
Endocrinos/ Metabólicos	Insuficiencia suprarrenal	<5%
	Deshidratación	Candidiasis orofaríngea, 3%; candidiasis orofaríngea refractaria, 11%
	Hiperglucemia	Profilaxis, 11%
	Hipocalcemia	Profilaxis, 9%
	Hipopotasemia	Profilaxis, 22% a 30%
	Hipomagnesemia	Profilaxis, 10% a 18%
	Hiperaldosteronismo pseudoprimario	<i>En reportes poscomercialización</i>
	Transpiración	Candidiasis orofaríngea, 2%; candidiasis orofaríngea refractaria, 10%
Gastrointestinal	Disminución de peso	Candidiasis orofaríngea, 1%; candidiasis orofaríngea refractaria, 14%
	Dolor abdominal	Profilaxis, 11 - 27%; candidiasis orofaríngea, 5%; candidiasis orofaríngea refractaria, 18%
	Estreñimiento	Profilaxis, 8 - 21%
	Diarrea	Profilaxis, 29 - 42%; candidiasis orofaríngea, 10%; candidiasis orofaríngea refractaria, 13%
	Indigestión	Profilaxis, 10%
	Enfermedad inflamatoria de la membrana mucosa.	Profilaxis, 14 - 17%
	Pérdida de apetito	Profilaxis, 15%; candidiasis orofaríngea, 2%; candidiasis orofaríngea refractaria, 19%
	Náusea	Profilaxis, 19 - 38%; candidiasis orofaríngea, 9%; candidiasis orofaríngea refractaria, 29%
	Pancreatitis	<5%
	Vómitos	Profilaxis, 12 - 29%; candidiasis orofaríngea, 7%; candidiasis orofaríngea refractaria, 28%
Hematológico	Xerostomía	≥10%
	Anemia	Profilaxis, 7 - 25%; candidiasis orofaríngea, 2%; candidiasis orofaríngea refractaria, 14%
	Neutropenia febril	Profilaxis, 20%
	Neutropenia	Profilaxis, 23%; candidiasis orofaríngea, 4%; candidiasis orofaríngea refractaria, 16%
	Petequias	Profilaxis, 8 - 11%
	Trombocitopenia	≤29%
Hepático	Púrpura trombocitopénica trombótica	<5%
	Nivel ALT elevado, grado 3 o 4	6 - 17%
	Nivel AST elevado, grado 3 o 4	3 - 4%
	Colestasis	<i>Raro</i>
	Hepatitis	<5%
	Hiperbilirrubinemia	Profilaxis, 10%
	Aumento del nivel de bilirrubina, grado 3 o 4	7 - 9%
Aumento de las enzimas hepáticas	2 - 5%	
Inmunológico	Insuficiencia hepática	<i>Rara</i>
	Reacción de	<5%

	hipersensibilidad	
Musculoesquelético	Artralgia	Profilaxis, 11%
	Dolor de espalda	Profilaxis, 10%
	Dolor musculoesquelético	Profilaxis, 16%
Neurológico	Astenia	Profilaxis, 8 - 10%; candidiasis orofaríngea, 2%; candidiasis orofaríngea refractaria, 13%
	Confusión	6%
	Mareo	Profilaxis, 11%
	Dolor de cabeza	Profilaxis, 14 - 28%; candidiasis orofaríngea, 8%; candidiasis orofaríngea refractaria, 20%
	Insomnio	Profilaxis, 17%; candidiasis orofaríngea, 1%; candidiasis orofaríngea refractaria, 16%
	Enfermedad del nervio periférico	3% (terapia a largo plazo)
	Convulsiones	<0.5%
	Somnolencia	≥10%
Psiquiátrico	Ansiedad	Profilaxis, 9%
Renal	Fallo renal agudo	<5%
	Síndrome urémico hemolítico	<5%
	Enfermedad infecciosa del tracto urinario	2%
Reproductivos	Sangrado vaginal	Profilaxis, 10%
	Vaginitis	2%
Respiratorio	Sangrado de la nariz	Profilaxis, 14%
	Tos	Profilaxis, 9 - 24%; candidiasis orofaríngea, 3%; candidiasis orofaríngea refractaria, 25%
	Disnea	Profilaxis, 7 - 20%; candidiasis orofaríngea, 1%; candidiasis orofaríngea refractaria, 12%
	Faringitis	Profilaxis, 12%
	Neumonía	Candidiasis orofaríngea, 3%; candidiasis orofaríngea refractaria, 10%
	Embolia pulmonar	<5%
	Infección de las vías respiratorias altas	Profilaxis, 7%
Otros	Bacteriemia	Profilaxis, 18%
	Infección por citomegalovirus	Profilaxis, 14%
	Fatiga	Profilaxis, 8 - 17%; candidiasis orofaríngea, 3%; candidiasis orofaríngea refractaria, 13%
	Fiebre	Profilaxis, 21 - 45%; candidiasis orofaríngea, 6%; candidiasis orofaríngea refractaria, 34%
	Herpes Simple	Profilaxis, 15%; candidiasis orofaríngea, 3%; candidiasis orofaríngea refractaria, 11%
	Dolor	Candidiasis orofaríngea, 1%; candidiasis orofaríngea refractaria, 11%
	Rigor	Profilaxis, 20%; candidiasis orofaríngea, menos del 1%; candidiasis orofaríngea refractaria, 12%
	Temblores	10 - 12%

En la sección precauciones, se señala lo siguiente:

- Cardiovascular: se ha reportado prolongación del intervalo QT, incluidos casos de *torsade de pointes*; corregir los niveles de potasio, magnesio y calcio antes de iniciar la terapia.
- Cardiovascular: condiciones proarrítmicas preexistentes.

- Endocrino y metabólico: las alteraciones de los electrolitos, especialmente potasio, magnesio y calcio, requieren vigilancia y corrección antes y durante la terapia.
- Hepático: Se han informado reacciones hepáticas potencialmente graves o fatales, que incluyen elevaciones de las enzimas hepáticas, hepatitis, colestasis o insuficiencia hepática; se recomienda monitorización e interrupción en caso sea necesario.
- **Renal: insuficiencia renal grave (TFG <20 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>); se recomienda monitorización con los comprimidos de liberación retardada.**
- En la administración: Evitar la administración intravenosa en insuficiencia renal moderada o grave (TFG <50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) a menos que el beneficio supere el riesgo; en caso se use se recomienda su monitorización.
- Uso concomitante: Evitar el uso con cimetidina, efavirenz, esomeprazol, fenitoína y rifabutina.

**Contraindicaciones:**

- El uso concomitante con alcaloides del cornezuelo del centeno (incluyendo ergotamina y dihidroergotamina), inhibidores de la HMG-CoA reductasa metabolizados principalmente por CYP3A4 (P.e. Atorvastatina, lovastatina y simvastatina), sirolimus o sustratos de CYP3A4 que prolonguen el intervalo QT (P.e. Quinidina y pimozida).
- Hipersensibilidad al posaconazol u otros antifúngicos azólicos

c. **EMA**<sup>35</sup>

En la ficha técnica se señala que, la formulación de comprimido se ha investigado únicamente en pacientes con leucemia mielógena aguda (LMA) y síndromes mielodisplásicos (SMD), y en aquéllos que han sido sometidos a un trasplante de células madre hematopoyéticas (TCMH), con, o en riesgo de experimentar, enfermedad del injerto contra el huésped (EICH). La duración máxima de la exposición a la formulación de comprimido fue más corta que con la suspensión oral. La exposición plasmática obtenida con la formulación de comprimido fue mayor que la observada con la suspensión oral. Sin embargo, no se puede descartar una mayor incidencia de reacciones adversas.

En la tabla 10, se listan las reacciones adversas clasificadas por sistema corporal y frecuencia notificadas en ensayos clínicos y/o poscomercialización.

**Tabla 10.** Reacciones adversas clasificadas por sistema corporal y frecuencia\*

Sistema u órgano afectado	Frecuencia	Descripción
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Frecuentes	Neutropenia
	Poco frecuentes	trombocitopenia, leucopenia, anemia, eosinofilia, linfadenopatía, infarto esplénico
	Raras	Síndrome urémico hemolítico, púrpura trombocitopénica trombótica, pancitopenia, coagulopatía, hemorragia
Trastornos del sistema inmunológico	Poco frecuentes	Reacción alérgica
	Raras	Reacciones de hipersensibilidad
Trastornos endocrinos	Raras	Insuficiencia adrenal, gonadotropina disminuida en sangre
	Frecuencia desconocida	Pseudoaldosteronismo
Trastornos del metabolismo y de la	Frecuentes	Desequilibrio electrolítico, anorexia, apetito disminuido, hipocalemia, hipomagnesemia

<sup>35</sup> European Medicines Agency. List of nationally authorised medicinal products Active substance: posaconazole (gastro-resistant tablets) [Internet]; 2020 [citado 10 feb 2021]. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/posaconazole-accord-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/posaconazole-accord-epar-product-information_en.pdf)

nutrición	Poco frecuentes	Hiperglucemia, hipoglucemia
Trastornos psiquiátricos	Poco frecuentes	Sueños anormales, estado confusional, trastorno del sueño
	Raras	Trastorno psicótico, depresión
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	Parestesia, mareo, somnolencia, cefalea, disgeusia
	Poco frecuentes	Convulsiones, neuropatía, hipoestesia, temblor, afasia, insomnio
	Raras	Accidente cerebrovascular, encefalopatía, neuropatía periférica, síncope
Trastornos oculares	Poco frecuentes	Visión borrosa, fotofobia, agudeza visual disminuida
	Raras	Diplopía, escotoma
Trastornos del oído y del laberinto	Raras	Pérdida de audición
Trastornos cardíacos	Poco frecuentes	Síndrome del QT prolongado§, electrocardiograma anormal§, palpitaciones, bradicardia, extrasístoles supraventriculares, taquicardia
	Raras	“Torsade de pointes”, muerte repentina, taquicardia ventricular, parada cardiorrespiratoria, insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio
Trastornos vasculares	Frecuentes	Hipertensión
	Poco frecuentes	Hipotensión, vasculitis
	Raras	Embolismo pulmonar, trombosis venosa profunda
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Poco frecuentes	Tos, epistaxis, hipo, congestión nasal, dolor pleurítico, taquipnea
	Raras	Hipertensión pulmonar, neumonía intersticial, neumonitis
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Náuseas
	Frecuentes	Vómitos, dolor abdominal, diarrea, dispepsia, sequedad de boca, flatulencia, estreñimiento, molestia anorrectal
	Poco frecuentes	Pancreatitis, distensión abdominal, enteritis, malestar epigástrico, eructos, enfermedad por reflujo gastroesofágico, edema de la boca
	Raras	Hemorragia gastrointestinal, íleo
Trastornos hepatobiliares	Frecuentes	Pruebas de función hepática elevadas (ALT elevada, AST elevada, bilirrubina elevada, fosfatasa alcalina elevada, GGT elevada)
	Poco frecuentes	Lesión hepatocelular, hepatitis, ictericia, hepatomegalia, colestasis, toxicidad hepática, función hepática anormal
	Raras	Insuficiencia hepática, hepatitis colestática, hepatoesplenomegalia, dolor a la palpación del hígado, asterixis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes	Erupción, prurito
	Poco frecuentes	Ulceración de la boca, alopecia, dermatitis, eritema, petequias
	Raras	Síndrome de Stevens Johnson, erupción vesicular
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Poco frecuentes	Dolor de espalda, cervicalgia, dolor musculoesquelético, dolor en una extremidad
Trastornos renales y urinarios	Poco frecuentes	Fallo renal agudo, fallo renal, creatinina elevada en sangre
	Raras	Acidosis tubular renal, nefritis intersticial
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Poco frecuentes	Trastorno menstrual
	Raras	Dolor de mama
Trastornos generales	Frecuentes	Pirexia (fiebre), astenia, fatiga

y alteraciones en el lugar de administración	Poco frecuentes	Edema, dolor, escalofríos, malestar general, malestar torácico, intolerancia a los medicamentos, sensación de inquietud, inflamación de mucosa
	Raras	Edema de la lengua, edema de cara
Exploraciones complementarias	Poco frecuentes	alteración en los niveles de medicamentos, fósforo disminuido en sangre, radiografía torácica anormal

*Frecuencia estimada: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); muy raras ( $< 1/10.000$ ); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).*

*\* Basadas en las reacciones adversas observadas con la suspensión oral, con los comprimidos gastrorresistentes y con el concentrado para solución para perfusión.*

#### d. CENAFyT<sup>36</sup>

### REPORTES DE SOSPECHA DE RAM A NIVEL NACIONAL

El Centro Nacional de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia (CENAFyT) en el periodo 2011 al 17 de febrero 2021, tiene registrado 14 reportes de reacciones adversas asociadas al principio activo posaconazol, con 22 sospechas de reacciones adversas notificadas (Tabla 11 y 12), cabe mencionar, que la base de datos no permite filtrar por forma farmacéutica (Tabla 13).

**Tabla 11.** Reacciones adversas registradas en CENAFyT

Reacción (MedDRA)	Cantidad	Porcentaje
Trastornos generales y asociadas al lugar de administración	4	18.18%
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	3	13.64%
Exploraciones complementarias	3	13.64%
Trastornos gastrointestinales	2	9.09%
Trastornos del sistema nervioso	2	9.09%
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	2	9.09%
Trastornos oculares	1	4.55%
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	1	4.55%
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	1	4.55%
Trastornos cardíacos	1	4.55%
Trastornos hepatobiliares	1	4.55%
Infecciones e infestaciones	1	4.55%

**Tabla 12.** Reacciones adversas registradas por término preferido (MedDRA)

Reacción (MedDRA)	Cantidad	Porcentaje
Resistencia a un fármaco	3	21.4%
Artralgia	2	14.3%
Mialgia	2	14.3%
Enzima hepática aumentada	2	14.3%
Dolor en la zona superior del abdomen	1	7.1%
Alanina aminotransferasa elevada	1	7.1%
Aspartato aminotransferasa elevada	1	7.1%
Bronquitis	1	7.1%
Tos	1	7.1%
Diarrea	1	7.1%

<sup>36</sup> Ministerio de Salud del Perú. Centro Nacional de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia-DIGEMID. Fecha de consulta: 12 feb 2021

**Tabla 13.** Reacciones adversas por grupo etario registradas en *CENAFyT*

Edad	Reportes	Frecuencia
28 días - 23 meses	3	21.4%
2 - 11 años	4	28.6%
12 - 17 años	1	7.1%
18 - 44 años	1	7.1%
45 - 64 años	5	35.7%

## REPORTES DE SOSPECHA DE RAM A NIVEL INTERNACIONAL

Se realizó la búsqueda en la base de datos *VigiAccess*<sup>TM,37</sup> del principio activo posaconazol, incluyendo todas las formas farmacéuticas, dado que la plataforma no permite filtrar por esa variable. Desde 2004 hasta el 17 de febrero del 2021 se recuperó un total de 4123 registros de sospechas de reacciones adversas medicamentosas (RAM), reportándose 8471 sospechas de RAM (*Tabla 14*); del total de notificaciones, la mayoría de reportes corresponden a  $\geq 18$  años (*Tabla 15*).

**Tabla 14.** Reacciones adversas registradas en *VigiAccess*<sup>TM</sup>

Reacción Adversa Medicamentosa (RAM)	Reportes	Frecuencia
Trastornos generales y relacionadas al sitio de administración	1544	9.96%
Infecciones e infestaciones	863	1.49%
Trastornos gastrointestinales	844	8.46%
En investigaciones	717	4.66%
Lesiones, intoxicaciones y complicaciones procedimientos	619	10.19%
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	520	2.01%
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	469	18.23%
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	395	1.10%
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	362	4.27%
Trastornos del sistema nervioso	342	7.31%
Trastornos hepatobiliares	337	5.54%
Trastornos renales y urinarios	203	2.08%
Trastornos cardíacos	189	2.23%
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	176	1.00%
Trastornos vasculares	171	2.40%
Trastornos psiquiátricos	170	6.14%
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas*	126	0.09%
Trastornos oculares	93	4.04%
Trastornos del sistema inmunológico	85	3.98%
Procedimientos médicos y quirúrgicos	81	0.45%
Trastornos endocrinos	64	0.04%
Problemas relacionados al producto	38	2.02%
Trastornos del oído y del laberinto	22	0.96%
Trastornos del aparato reproductor y de las mamas	22	0.26%
Circunstancias sociales	8	0.26%
Trastornos congénitos, familiares y genéticos	8	0.09%
Afecciones en el embarazo, puerperio y perinatales	3	0.76%

\* Incluidos quistes y pólipos

<sup>37</sup> Uppsala Monitoring Centre. *VigiAccess* [Internet]. World Health Organization. [citado 10 feb 2021]. Disponible en: <http://www.vigiaccess.org/>

**Tabla 15.** Reacciones adversas por grupo etario registradas en *VigiAccess*<sup>TM</sup>

Edad	Reportes	Frecuencia
0 - 27 días	2	0.05%
28 días - 23 meses	14	0.34%
2 - 11 años	126	3.06%
12 - 17 años	117	2.84%
18 - 44 años	760	18.43%
45 - 64 años	1270	30.80%
65 - 74 años	560	13.58%
≥ 75 años	206	5.00%
Desconocido	1068	25.90%

## X. ESTATUS REGULATORIO

### a. AGENCIAS REGULADORAS

#### ESTADOS UNIDOS<sup>38</sup>

De acuerdo a la base de datos de la *U.S. Food and Drug Administration* (FDA), posaconazol tabletas está autorizado para las siguientes indicaciones:

- **Profilaxis de infecciones invasivas por *Aspergillus* y *Candida*:** Los comprimidos de liberación retardada y la suspensión oral de posaconazol están indicados para la profilaxis de infecciones invasivas por *Aspergillus* y *Candida* en pacientes de 13 años de edad o más, que tienen un alto riesgo de desarrollar estas infecciones debido a estar gravemente inmunocomprometidos, como en el trasplante de células madre hematopoyéticas (TCMH) con enfermedad de injerto contra huésped (EICH) o con neoplasias hematológicas con neutropenia prolongada por quimioterapia.
- **Tratamiento de la candidiasis orofaríngea, incluida la candidiasis orofaríngea refractaria al itraconazol y/o fluconazol:** La suspensión oral de posaconazol está indicada para el tratamiento de la candidiasis orofaríngea, incluida la candidiasis orofaríngea resistente a itraconazol y/o fluconazol.

#### CANADÁ<sup>39</sup>

En *Health Canada*, el posaconazol tabletas se encuentra autorizado y aprobado para su comercialización en las siguientes indicaciones:

- Profilaxis de infecciones por *Aspergillus* y *Candida* en pacientes con alto riesgo de desarrollar estas infecciones, como pacientes con neutropenia prolongada o receptores de trasplante de células madre hematopoyéticas (TCMH).
- Tratamiento de la aspergilosis invasiva en pacientes con enfermedad refractaria a amfotericina B o itraconazol, o en pacientes intolerantes a estos medicamentos. La refractariedad se define como la progresión de la infección o la falta de mejora después de un mínimo de 7 días de dosis terapéuticas previas de una terapia antifúngica eficaz.

#### EUROPA<sup>40</sup>

En la base de datos de medicamentos de la EMA, posaconazol tabletas (comprimido gastrorresistente) cuenta con un Informe de Evaluación Pública Europea (EPAR, *European public assessment report*) en la cual, las indicaciones aprobadas son las siguientes:

<sup>38</sup> Drugs@FDA: FDA-Approved Drugs. Posaconazole [Internet]. U.S. Food and Drug Administration (FDA). [citado 11 feb 2021]. Disponible en: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2013/205053s000lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/205053s000lbl.pdf)

<sup>39</sup> Health Canada. Drug Product Database: Posaconazole [Internet]. Government of Canada. [citado 10 feb 2021]. Disponible en: [https://pdf.hres.ca/dpd\\_pm/00052775.PDF](https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00052775.PDF)

<sup>40</sup> European Medicines Agency. List of nationally authorised medicinal products Active substance: posaconazole (gastro-resistant tablets) [Internet]; 2020 [citado 10 feb 2021]. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/posaconazole-accord-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/posaconazole-accord-epar-product-information_en.pdf)

- Posaconazol está indicado en el tratamiento de las siguientes infecciones fúngicas en adultos:
  - Aspergilosis invasora en pacientes con enfermedad resistente a amfotericina B o itraconazol, o en pacientes que son intolerantes a estos medicamentos;
  - Fusariosis en pacientes con enfermedad resistente a amfotericina B, o en pacientes que son intolerantes a amfotericina B;
  - Cromoblastomicosis y micetoma en pacientes con enfermedad resistente a itraconazol, o en pacientes que son intolerantes a itraconazol;
  - Coccidioidomicosis en pacientes con enfermedad resistente a amfotericina B, itraconazol o fluconazol, o en pacientes que son intolerantes a estos medicamentos.

*La resistencia se define como la progresión de la infección o la ausencia de mejoría después de un mínimo de 7 días de dosis terapéuticas previas de terapia antifúngica eficaz.*
- Posaconazol está también indicado en la profilaxis de infecciones fúngicas invasoras en los siguientes pacientes:
  - Pacientes que estén recibiendo quimioterapia de remisión-inducción para leucemia mielógena aguda (LMA) o síndromes mielodisplásicos (SMD), que se espera que desarrollen neutropenia prolongada y que presentan alto riesgo de desarrollar infecciones fúngicas invasoras;
  - Receptores de trasplante de células madre hematopoyéticas (TCMH) que están recibiendo dosis altas de terapia inmunosupresora para la enfermedad injerto contra huésped, y que presentan alto riesgo de desarrollar infecciones fúngicas invasoras.

#### ESPAÑA<sup>41</sup>

En la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), posaconazol 100 mg comprimidos gastrorresistentes se encuentra autorizado y aprobado para su comercialización en las siguientes indicaciones terapéuticas:

- Los comprimidos gastrorresistentes de posaconazol están indicados en adultos, en el tratamiento de las siguientes infecciones fúngicas (ver sección 5.1):
  - Aspergilosis invasora en pacientes con enfermedad resistente a amfotericina B o itraconazol, o en pacientes que son intolerantes a estos medicamentos;
  - Fusariosis en pacientes con enfermedad resistente a amfotericina B, o en pacientes que son intolerantes a amfotericina B;
  - Cromoblastomicosis y micetoma en pacientes con enfermedad resistente a itraconazol, o en pacientes que son intolerantes a itraconazol;
  - Coccidioidomicosis en pacientes con enfermedad resistente a amfotericina B, itraconazol o fluconazol, o en pacientes que son intolerantes a estos medicamentos.

*La resistencia se define como la progresión de la infección o la ausencia de mejoría después de un mínimo de 7 días de dosis terapéuticas previas de terapia antifúngica eficaz.*
- Los comprimidos gastrorresistentes de Noxafil están también indicados en la profilaxis de infecciones fúngicas invasoras en los siguientes pacientes:
  - Pacientes que estén recibiendo quimioterapia de remisión-inducción para leucemia mielógena aguda (LMA) o síndromes mielodisplásicos (SMD), que se espera que desarrollen neutropenia prolongada y que presentan alto riesgo de desarrollar infecciones fúngicas invasoras;
  - Receptores de trasplante de células madre hematopoyéticas (TCMH) que están recibiendo dosis altas de terapia inmunosupresora para la enfermedad injerto contra huésped, y que presentan alto riesgo de desarrollar infecciones fúngicas invasoras.

<sup>41</sup> Centro de información online de medicamentos de la AEMPS. Ficha Técnica: Posaconazol 100 mg comprimidos gastrorresistentes [Internet]. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. [citado 12 feb 2021]. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/105320002/FT\\_105320002.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/105320002/FT_105320002.html)

### ITALIA<sup>42</sup>

En la *Agenzia Italiana del Farmaco* (AIFA), posaconazol 100 mg comprimidos gastrorresistentes se encuentra autorizado y aprobado para su comercialización en las siguientes indicaciones terapéuticas en las mismas indicaciones contempladas por la EMA.

### FRANCIA<sup>43</sup>

En la *Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé*, a través de su *Répertoire des Spécialités Pharmaceutiques*, posaconazol 100 mg comprimidos gastrorresistentes se encuentra autorizado y aprobado para su comercialización en las siguientes indicaciones terapéuticas en las mismas indicaciones contempladas por la EMA.

### REINO UNIDO<sup>44</sup>

En *Medicines and Healthcare products Regulatory Agency* (MHRA), posaconazol 100 mg comprimidos gastrorresistentes se encuentra autorizado y aprobado para su comercialización en las siguientes indicaciones terapéuticas en las mismas indicaciones contempladas por la EMA.

### PERÚ<sup>45, 46</sup>

En Perú, de acuerdo al Registro Sanitario de Productos Farmacéuticos, de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID). Posaconazol 100 mg comprimido gastrorresistente, cuenta con 01 registro sanitario vigente en esa forma farmacéutica. En la ficha técnica de la especialidad farmacéutica, éste se encuentra autorizado y aprobado para su comercialización en las siguientes indicaciones terapéuticas:

- **Profilaxis de infecciones invasivas por *Aspergillus* y *Candida*:** Los comprimidos gastrorresistentes y suspensión oral están indicados para la profilaxis de infecciones invasivas por *Aspergillus* y *Candida* en pacientes que se encuentran en alto riesgo de desarrollar estas infecciones debido a que son gravemente inmunocomprometidos, como en el caso de receptores de trasplantes de células madre hematopoyéticas (TCMH) con enfermedad de injerto contra huésped (EICH) o aquellos con neoplasias hematológicas malignas con neutropenia prolongada debido a la quimioterapia. Los comprimidos gastrorresistentes y suspensión oral están indicados para pacientes de 13 años de edad a más.
- **Tratamiento de la candidiasis orofaríngea, incluyendo candidiasis orofaríngea resistente al itraconazol y/o fluconazol:** La suspensión oral está indicado para el tratamiento de candidiasis orofaríngea, incluyendo candidiasis orofaríngea resistente al itraconazol y/o fluconazol.

### OMS<sup>47, 48</sup>

<sup>42</sup> Banca Dati Farmaci dell'AIFA. Farmaco | Posaconazolo 100 mg compresse gastroresistenti [Internet]. Agenzia Italiana del Farmaco. [citado 15 feb 2021]. Disponible en: [https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer\\_004815\\_037059\\_RCP.pdf&retry=0&sys=m0b113](https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_004815_037059_RCP.pdf&retry=0&sys=m0b113)

<sup>43</sup> Répertoire des Spécialités Pharmaceutiques. Posaconazole 100 mg, comprimé gastro-résistant [Internet]. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé. [citado 15 feb 2021]. Disponible en: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/extrait.php?specid=69380042>

<sup>44</sup> Medicines and Healthcare products Regulatory Agency. Posaconazole 100 mg gastro-resistant tablets [Internet]. gov.uk. [citado 15 feb 2021]. Disponible en: <https://mhraproducts4853.blob.core.windows.net/docs/7576990e37314bdec30d9f40c53ffc697cb73845>

<sup>45</sup> Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Registro de Productos Farmacéuticos [Internet]. Ministerio de Salud. [citado 17 Nov 2020]. Disponible en: <http://www.digemid.minsa.gob.pe/ProductosFarmaceuticos/principal/pages/Default.aspx>

<sup>46</sup> Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Consulta de fichas técnicas de especialidades farmacéuticas [Internet]. Ministerio de Salud. [citado 11 feb 2021]. Disponible en: <http://www.digemid.minsa.gob.pe/FichasTecnicas/Principal/BuscarFichaTecnica.aspx>

En la lista de medicamentos esenciales de la OMS para adultos y en pediatría, no se incluye posaconazol en tabletas.

## XI. REGISTROS SANITARIOS EN EL PERÚ

En Perú, de acuerdo al Registro Sanitario de Productos Farmacéuticos, de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID) se identificó 01 registro sanitario (RS) vigente (Tabla 16).

**Tabla 16.** Registros sanitarios de posaconazol 100 mg

RS	Nombre	Forma farmacéutica	Titular del registro
EE01946	Noxafil 100 mg	Comprimido gastrorresistente	Merck Sharp & Dohme Peru S.R.L.

## XII. CONSUMOS

La información proporcionada por la Oficina de Acceso y Uso de Medicamentos - DIGEMID, corresponden a posaconazol 200 mg/5 ml x 105 mL suspensión oral, dado que es la única forma farmacéutica que registra consumos, desde marzo 2020 hasta febrero 2021 (Tabla 17)

**Tabla 17.** Consumo de posaconazol

Institución	Consumo
Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas	67
Instituto Nacional de Salud Niño San Borja	224
<b>Total</b>	<b>291</b>

## XIII. COSTOS

En la Tabla 18 se muestran los costos de posaconazol en tabletas, por día en base a los precios consignados en el observatorio de medicamentos del Ministerio de Salud, y en base a datos proporcionados por EsSalud.

**Tabla 18.** Costos de posaconazol en tabletas

Nombre	Posaconazol 100 mg
<b>Adultos</b>	
- Dosis <sup>49</sup>	1600 mg/día
- Costo (soles)*	111.26 – 208.22
- Costo/día	1780.16 – 3331.52

\* Costo reportado en el observatorio de precios en hospitales privados

# Edad de inicio de aprobación.

## XIV. RESUMEN

- Posaconazol, es un antifúngico perteneciente al grupo de los azoles, que inhibe la enzima lanosterol 14 $\alpha$ -desmetilasa y con ello, la biosíntesis de ergosterol, dando como resultado el debilitamiento de la estructura y función de la membrana celular del hongo. La absorción oral de posaconazol es variable (8 a 47%) y puede verse alterada debido a trastornos gastrointestinales y en pacientes que reciben terapias de supresoras de

<sup>47</sup> World Health Organization Model List of Essential Medicines, 21st List, 2019. Geneva: World Health Organization; 2019. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

<sup>48</sup> World Health Organization Model List of Essential Medicines for children, 7th List, 2019. Geneva: World Health Organization; 2019. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

<sup>49</sup> DynaMed [Internet]. Ipswich (MA): EBSCO Information Services. 1995 - . Record No. T114052, Mucormycosis; [actualizado 30 Nov 2018, citado 09 Ene 2021]. Disponible en: <https://www.dynamed.com/topics/dmp~AN~T114052>

ácido. Sin embargo, la biodisponibilidad de la suspensión de posaconazol se puede mejorar mucho cuando se administra después de una comida rica en grasas; al igual que otros triazoles, inhibe el CYP3A4, y el 70-80% se puede eliminar sin cambios en las heces.

- En sumario como *Dynamed*, denota sus recomendaciones de acuerdo a diferentes guías de práctica clínica, donde posaconazol según IDSA, presenta una recomendación fuerte con evidencia de alta calidad como profilaxis antifúngica contra la aspergilosis durante neutropenia prolongada en pacientes con alto riesgo de aspergilosis invasiva, y en receptores de trasplantes alogénicos de células madre hematopoyéticas con enfermedad de injerto contra huésped (EICH) que tienen un alto riesgo de aspergilosis invasiva; según ESCMID; posaconazol, está recomendado como profilaxis primaria de aspergilosis en pacientes con neoplasias hematológicas como leucemia mieloide aguda con neutropenia profunda y prolongada, y en receptores de TCMH alogénico; según ATS, posaconazol se recomienda como profilaxis anti-*Aspergillus* en receptores seleccionados de trasplantes de células madre hematopoyéticas o pacientes con neoplasias hematológicas con alto riesgo de infección fúngica invasiva, especialmente si tienen neutropenia grave. En candidiasis invasiva en adultos, posaconazol no está recomendado como profilaxis. En candidiasis invasiva en niños, posaconazol está recomendado como profilaxis durante la quimioterapia de inducción mientras dura la neutropenia, y en receptores de trasplante de células madre con neutropenia. En candidiasis esofágica, según NCCN, posaconazol está recomendado en pacientes con síndrome mielodisplásico neutropénico o leucemia mieloide aguda, en pacientes con trasplante de células madre hematopoyéticas alogénicas neutropénicas, y en pacientes con enfermedad de injerto contra huésped (EICH) significativa. En coccidioidomicosis, posaconazol no está recomendado. En mucormicosis, según ESCMID/ECMM, está recomendado como profilaxis antimicótica primaria en pacientes con neutropenia o enfermedad de injerto contra huésped en el contexto de un brote. En meningitis criptocócica, no hay una indicación específica en pacientes en transplantes.
- En *BestPractice*, se recomienda posaconazol como prevención primaria en receptores de células madre alogénicas que desarrollan la enfermedad de injerto frente al huésped, en pacientes sometidos a quimioterapia de inducción para la leucemia mielógena aguda o el síndrome mielodisplásico; y como prevención secundaria, podría recomendarse en pacientes con neutropenia grave más prolongada y con riesgo de infecciones fúngicas. En mucormicosis, se puede considerar como prevención secundaria en pacientes aún inmunosuprimidos posterior al tratamiento. En UpToDate, Posaconazol, representa una alternativa como profilaxis primaria en pacientes adultos sometidos a TCH alogénico en leucemia mielógena aguda, en pacientes con neutropenia prolongada en receptores de TCH, y en receptores de TCH alogénico con EICH. Como profilaxis primaria en pacientes con leucemia aguda que experimenten neutropenia grave prolongada debido a quimioterapia intensiva para leucemia mielógena aguda (LMA) o síndrome mielodisplásico avanzado (MDS).
- En las Guía de práctica clínica revisada; según ESCMID/ECMM, posaconazol representa una alternativa como profilaxis antimicótica contra aspergilosis invasiva en niños sometidos a TCMH alogénico, como profilaxis antimicótica para pacientes con leucemia aguda de novo o recurrente. Según GEMICOMED-SEIMC/REIPI, posaconazol podría usarse como profilaxis en pacientes con neoplasias hematológicas y trasplante de células madre hematopoyéticas. Según AGIHO/DGHO, posaconazol, se recomienda como profilaxis antifúngica recomendada en pacientes con neutropenia (<500 células/μL >7 días).

- Según CADTH, en base a las pautas basadas en la evidencia incluidas en el informe, se recomienda posaconazol como una alternativa al voriconazol para el tratamiento de rescate de la AI y para la profilaxis antifúngica primaria contra la AI en pacientes con LMA o síndrome mielodisplásico, así como en receptores de TCMH. Además, las pautas también sugieren la profilaxis con posaconazol como una alternativa al fluconazol en pacientes  $\geq 13$  años de edad con LMA o síndrome mielodisplásico durante la quimioterapia, especialmente para aquellos considerados con mayor riesgo de AI.
- En la búsqueda realizada, se identificó un metaanálisis en red, cuyo objetivo era evaluar la profilaxis fúngica primaria en pacientes con neoplasias hematológicas que desarrollan fiebre neutropénica posterior a una quimioterapia mielosupresora o TCMH, cuyos resultados mostraron que, entre los agentes antimicóticos, posaconazol, amfotericina B liposomal, micafungina, itraconazol, voriconazol, amfotericina B en aerosol y fluconazol revelaron una incidencia de infección fúngica invasiva significativamente menor, con RR de 0,19 a 0,51 en comparación con el placebo. Con respecto a las infecciones fúngicas comprobadas en general, posaconazol, micafungina, itraconazol y fluconazol mostraron una reducción de las infecciones fúngicas comprobadas, con RR de 0,14 a 0,54, siendo posaconazol quien ocupó el puesto más alto. En cuanto a la posible eficacia de la profilaxis para diferentes espectros de hongos, el posaconazol fue el más eficaz en la reducción de la aspergilosis comprobada. El itraconazol, caspofungina, fluconazol y amfotericina B convencional intravenosa mostraron una disminución significativa de la incidencia de candidiasis comprobada; entre ellos, el itraconazol fue el más alto. Los autores señalan que sigue siendo esencial realizar ensayos de fase III para obtener pruebas más directas y comparativas.
- Tras la búsqueda realizada, no se identificaron ECAs en los que evalúe la eficacia y/o seguridad de posaconazol en tabletas como profilaxis en infecciones fúngicas invasivas. Sin embargo, se identificaron estudios en los que se evaluó dichos parámetros con la formulación de posaconazol en suspensión oral, en los que se mostró algún beneficio frente a otros azoles como fluconazol e itraconazol, en la prevención de infecciones fúngicas invasivas en pacientes con y en riesgo de neutropenia, y en riesgo de presentar IFI.
- Las reacciones adversas más relevantes están asociadas al riesgo de prolongación del intervalo QT, incluidos casos de torsade de pointes; alteraciones de los electrolitos, especialmente potasio, magnesio y calcio; elevaciones de las enzimas hepáticas, hepatitis, colestasis; para los cuales es necesario tener precauciones de uso.
- Posaconazol cuenta con la autorización de las agencias reguladoras de Canadá, Estados Unidos, la EMA y varios países de Europa. En Perú, se cuenta con 01 registros sanitario y está aprobado como profilaxis de infecciones invasivas por *Aspergillus* y *Candida*, y en el tratamiento de la candidiasis orofaríngea, incluyendo candidiasis orofaríngea resistente al itraconazol y/o fluconazol. Cabe mencionar que, esta formulación no está incluido en la lista de medicamentos esenciales de la OMS en pediatría, ni en la de adultos.

## XV. CONCLUSIÓN

En base a la revisión y análisis de la evidencia científica disponible respecto al medicamento posaconazol tabletas en pacientes con neutropenia severa por quimioterapia de inducción o trasplante alogénico de médula ósea, con neoplasia hematológica con alto riesgo de infección fúngica invasiva, el Equipo Técnico acuerda NO incluirlo en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME).