PERÚ | Ministerio de Salud | Viceministerio de Salud Pública | Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas

# EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA

## REVISIÓN RÁPIDA N° 10-2021

## Caspofungina 50 - 70 mg inyectable intravenoso

### TRATAMIENTO DE PACIENTES ADULTOS O PEDIÁTRICOS NEUTROPÉNICOS CON CANDIDIASIS INVASIVA

(Proceso de actualización del Petitorio Nacional 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. Caspofungina 50-70 mg Inyectable intravenoso para el tratamiento de pacientes adultos o pediátricos neutropénicos con candidiasis invasiva. Evaluación de tecnología sanitaria. Revisión rápida N° 10-2021. Lima, Perú. Febrero de 2021.

**Correspondencia**:

Para enviar sus comentarios sobre esta evaluación, escriba a: 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
www.digemid.minsa.gob.pe

# TABLA DE CONTENIDO

I. ANTECEDENTES 2

II. DATOS DEL MEDICAMENTO 2

III. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN 2

a. PREGUNTA CLÍNICA 2

b. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN 2

IV. INFORMACIÓN QUE SOPORTE LA RELEVANCIA PARA LA SALUD PÚBLICA 3

a. EVALUACIÓN CLÍNICA 3

b. EPIDEMIOLOGÍA 4

c. DESCRIPCIÓN DEL MEDICAMENTO 6

a) FARMACODINAMIA 7

b) FARMACOCINÉTICA 7

V. TRATAMIENTO 8

a. SUMARIOS 8

b. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA 16

c. EVALUACIONES DE TECNOLOGÍA SANITARIA 23

VI. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN EFICACIA/EFECTIVIDAD 26

a. META-ANÁLISIS/REVISIONES SISTEMÁTICAS 26

VII. RESUMEN DE LA EVIDENCIA EN SEGURIDAD 35

a. META-ANÁLISIS/REVISIONES SISTEMÁTICAS 35

b. REPORTES DE REACCIONES ADVERSAS 35

VIII. RESUMEN DE DISPONIBILIDAD 40

IX. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA DE COSTOS 40

X. RESUMEN DEL ESTATUS REGULATORIO 42

a. GENCIAS REGULADORAS 42

b. LISTA MODELO DE MEDICAMENTOS ESENCIALES DE LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD 43

XI. RESUMEN DE LOS ASPECTOS MÁS SIGNIFICATIVOS 43

XII. CONCLUSIÓN 44

## I. ANTECEDENTES

El Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI) – ESSALUD solicitó la inclusión de Caspofungina 50-70 mg inyectable endovenoso al Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales para el tratamiento de pacientes adultos o pediátricos neutropénicos con candidiasis invasiva. En la solicitud se reportan 76 casos anuales.

## II. DATOS DEL MEDICAMENTO

| | |
|---|---|
| **Denominación Común Internacional:** | Caspofungina 50-70 mg |
| **Formulación propuesta** | Caspofungina 50-70 mg polvo para solución inyectable intravenosa |
| **Verificación de Registro Sanitario[1] :** | 06 registros sanitarios vigentes |
| **Alternativas en el PNUME[2]:** | Amfotericina B (como deoxicolato sódico) 50 mg INY |

## III. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN

### a. PREGUNTA CLÍNICA

En pacientes adultos o pediátricos neutropénicos con candidiasis invasiva, el uso caspofungina 50-70 mg inyectable endovenoso, comparado con amfotericina deoxicolato B 50 mg inyectable endovenoso, ¿será más eficaz y seguro?

Descripción de la pregunta:

| | |
|---|---|
| **P** | Paciente adulto neutropénico con candidiasis invasiva |
| **I** | Caspofungina 50-70 mg inyectable intravenoso |
| **C** | Amfotericina B (como deoxicolato sódico) 50 mg INY |
| **O** | Eficacia: sobrevida global, negativización del cultivo, mejora clínica (Apache-Karnofsky)<br>Seguridad: Eventos adversos |

### b. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN

**Tipos de estudios**:

[1] Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas del Ministerio de Salud. Registro de Productos Farmacéuticos [Internet]. 2019 [cited Feb 2021]. Available from: http://www.digemid.minsa.gob.pe/ProductosFarmaceuticos/principal/pages/Default.aspx

[2] Ministerio de Salud. Resolución Ministerial N° 1361-2018-MINSA. Documento Técnico: "Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales para el Sector Salud" Perú 2018 [Internet]. Lima: Ministerio de Salud; 2018 [cited Feb 2021]. Available from: http://www.digemid.minsa.gob.pe/UpLoad/UpLoaded/PDF/Normatividad/2018/RM_1361-2018.pdf

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[3] y se consideró principalmente los siguientes estudios:

- Sumarios y guías de práctica clínica.
- Revisiones sistemáticas y/o meta-análisis.
- Ensayos clínicos

**Fuentes de información:**

- De acceso libre
  - Bases de datos: Pubmed/Medline, The Cochrane Library, University of York Centre for Reviews and Dissemination (CDR) The International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INHATA), GENESIS, TripDataBase, SISMED, 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, y otras páginas (agencias HTA o revistas médicas).
- Bases de datos de acceso institucional del Centro Nacional de Documentación e Información de Medicamentos (CENADIM-DIGEMID): UpToDate, DynaMed, BMJ BestPractice.

La búsqueda sistemática se limitó a estudios publicados en los últimos 10 años, y a estudios en idiomas inglés y español.

**Términos de Búsqueda**

Considerando la pregunta PICO se construyó una estrategia de búsqueda en las bases de datos, restringido a los idiomas inglés, español, y limitado a estudios publicados principalmente en los últimos 10 años. Las publicaciones excluidas fueron aquellas que luego de leer el título y el resumen no se enfocaban en la pregunta PICO. Luego, se eliminaron publicaciones duplicadas entre bases.

La estrategia de búsqueda se describe en el anexo Nº 1.

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

### a. EVALUACIÓN CLÍNICA [4]

Candidemia se refiere a la presencia de especies de Candida en la sangre. La cándida en un hemocultivo nunca debe considerarse un contaminante y debe impulsar la evaluación de una infección metastásica. La candidiasis invasiva se refiere a la infección sistémica por Candida, en presencia o ausencia de candidemia; los ejemplos incluyen infección osteoarticular y candidiasis hepatoesplénica. La candidemia es la manifestación más común de candidiasis invasiva, los pacientes con candidemia deben someterse a una evaluación de infección metastásica; las manifestaciones de la enfermedad incluyen endoftalmitis, endocarditis, afectación osteoarticular y otras.

Todos los pacientes con candidemia deben someterse a un examen oftalmológico por parte de un oftalmólogo para evaluar si hay endoftalmitis, en presencia o ausencia de síntomas oculares. En pacientes neutropénicos, el examen oftalmológico debe posponerse hasta la primera semana después de la recuperación de los neutrófilos, ya que los hallazgos de infección coroidea y vítrea son mínimos en el contexto de neutropenia. Entre los pacientes neutropénicos, la endocarditis infecciosa (EI) es poco común; estos pacientes suelen tener cultivos positivos de origen gastrointestinal y, por lo general, tienen un riesgo bajo de

[3] DiCenso A, Bayley L, Haynes B. Accessing pre-appraised evidence: Fine-tuning the 5S model into a 6S model. Evid Based Nurs [Internet]. 2009 [cited 2020 Jun 4];12(4):99–101. Available from: https://ebn.bmj.com/content/12/4/99.2

[4] Kauffman C. Management of candidemia and invasive candidiasis in adults [Internet]. UpToDate. 2021 [cited 2021 Feb 9]. Available from: https://www.uptodate.com/

endocarditis en el contexto de trombocitopenia relativa. La candidiasis hepatoesplénica (candidiasis crónica diseminada) es un síndrome distinto que se reconoce típicamente después del injerto de neutrófilos en pacientes neutropénicos; ocurre en el contexto de la ruptura de la integridad del tracto gastrointestinal con invasión portal asociada, y generalmente se manifiesta sin candidemia.

Los recién nacidos, los huéspedes inmunodeprimidos y los niños en unidades de cuidados intensivos tienen mayor riesgo de desarrollar candidemia. La candidiasis diseminada aguda ocurre cuando varias vísceras están infectadas como resultado de la diseminación hematógena[5]. Las manifestaciones clínicas de la candidemia y la candidiasis invasiva varían desde fiebre mínima hasta una sepsis fulminante con falla del sistema multiorgánico que es indistinguible de una infección bacteriana grave. En pacientes con sepsis fulminante, la necropsia revela microabscesos viscerales generalizados que son especialmente prominentes en los riñones, corazón, hígado, bazo, pulmones y cerebro. Los indicios clínicos de la candidemia incluyen lesiones oculares características, lesiones cutáneas y, con menor frecuencia, abscesos musculares[6].

Aunque muchos niños con candidiasis invasiva no tienen manifestaciones clínicas obvias, sospechamos candidemia o candidiasis invasiva en niños con factores de riesgo que presentan[6]:

- Fiebre inexplicable o signos de sepsis grave mientras recibe antibióticos adecuados
- Lesiones cutáneas sugestivas de candidiasis invasiva (p. ej., lesiones múltiples, no dolorosas, eritematosas, pustulosas o nodulares)
- Hallazgos oculares que sugieren candidiasis invasiva
- Múltiples lesiones focales del hígado o del bazo en las imágenes para la fiebre persistente.

## b. EPIDEMIOLOGÍA[7]

La candidiasis es una infección nosocomial cada vez más importante tanto en adultos como en niños, especialmente aquellos que son atendidos en unidades de cuidados intensivos (UCI). Aunque la cepa infectante es con mayor frecuencia parte de la flora endógena del huésped, se ha descrito la adquisición nosocomial de especies de Candida.

*C. albicans* es la causa más común de candidemia; sin embargo, el aislamiento de especies de Candida no albicans ha aumentado en las últimas décadas. En América Latina, las especies más comunes que causan infecciones del torrente sanguíneo después de *C. albicans* son *C. parapsilosis* y *C. tropicalis*, y *C. glabrata* se aísla con mucha menos frecuencia. Es importante conocer la prevalencia de las especies de Candida no albicans porque la susceptibilidad a los agentes antifúngicos varía entre las especies. Por ejemplo, todos los aislados de *C. krusei* son resistentes al fluconazol y una proporción cada vez mayor de *C. glabrata* son resistentes al fluconazol. Además, se ha encontrado resistencia al fluconazol en una pequeña proporción de aislados de C*. albicans, C. parapsilosis* y *C. tropicalis*. La resistencia a la equinocandina entre los aislados de *C. glabrata* se ha informado con una frecuencia cada vez mayor en algunos centros médicos, pero no se ha observado universalmente.

[5] Campbell JR, Palazzi DL. Candida infections in children [Internet]. 2021 [cited 2021 Feb 27]. Available from: https://www.uptodate.com/

[6] Campbell JR, Palazzi DL. Candidemia and invasive candidiasis in children: Clinical manifestations and diagnosis [Internet]. 2021 [cited 2021 Feb 27]. Available from: https://www.uptodate.com/

[7] Kauffman CA. Epidemiology and pathogenesis of candidemia in adults [Internet]. 2021 [cited 2021 Feb 14]. Available from: https://www.uptodate.com/

Los pacientes inmunodeprimidos tienen un riesgo especial de candidemia. Los grupos de alto riesgo incluyen:

- Aquellos con neoplasias hematológicas
- Receptores de trasplantes de órganos sólidos o células hematopoyéticas
- Aquellos a los que se les administraron agentes quimioterapéuticos, especialmente aquellos asociados con daño extenso de la mucosa gastrointestinal

La neutropenia es común en estos entornos y la mayoría de los receptores de trasplantes también reciben glucocorticoides. Otros factores de riesgo incluyen antibióticos de amplio espectro y catéteres venosos centrales. Sin embargo, debido al uso frecuente de profilaxis con azol o equinocandina en pacientes con neutropenia relacionada con la quimioterapia y después de un trasplante de células hematopoyéticas, la candidemia se ha vuelto menos común en estas poblaciones.

Más allá del período neonatal (es decir, en niños> 28 días), *Candida spp* son patógenos importantes en pacientes críticamente enfermos y pacientes con enfermedades inmunodeprimidas. La cepa infectante suele ser parte de la flora colonizadora del huésped, aunque la adquisición de *Candida auris* parece ser exógena. Se ha descrito la adquisición de especies de Candida asociada a la atención sanitaria, pero es poco común. La distribución de Candida spp que causa candidiasis invasiva varía geográfica y temporalmente; aunque *Candida albicans* se aísla con mayor frecuencia, las especies no albicans se aíslan cada vez más en algunas instituciones. En los niños, *Candida parapsilosis* es la especie no albicans predominante en la mayoría de las regiones geográficas. La candidemia por *C. auris* sigue siendo poco común en los niños, pero se ha informado en niños en Venezuela, India y Corea del Sur. Se ha asociado con infecciones graves, resistencia a múltiples fármacos, brotes sanitarios y errores de identificación[8].

**Incidencia/Prevalencia[9]**

Las infecciones de la sangre causadas por Candida son relativamente frecuentes y de las más letales. Los pacientes en riesgo incluyen prematuros, adultos y niños en terapia intensiva, diabéticos, pacientes con disfunción renal, en nutrición parenteral total, tras cirugía mayor o pancreatitis y tras la recepción de múltiples clases de antibióticos. Un estudio acerca de la carga de infecciones fúngicas graves en América Latina estimó la incidencia anual de candidemia y candidiasis invasora, con estimaciones bajas, medias y altas, por país en el año 2017:

[8] Campbell JR, Palazzi DL. Candidemia and invasive candidiasis in children: Clinical manifestations and diagnosis [Internet]. 2021 [cited 2021 Feb 27]. Available from: https://www.uptodate.com/

[9] Global Action Fund for Fungal Infection. Carga de infecciones fúngicas graves en América Latina. Apéndice 1. IV Encuentro del Foro Global de Infección Fúngica. Lima-Perú 2019 [Internet]. 2019 [cited 2021 Mar 23]. Available from: https://gaffidocuments.s3.eu-west-2.amazonaws.com/GFIF+4+Appendix+1+ES+V13.pdf

| País | Población 2017 * | Tasa 100,000 | Candidemia total | Candidiasis invasora | Tasa 100,000 | Candidemia total | Candidiasis invasora | Tasa 100,000 | Candidemia total | Candidiasis invasora |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | Estimación baja | | | Estimación media | | | Estimación alta | | |
| Argentina | 44,27 | 5 | 2.214 | 5.534 | 10 | 4.427 | 10.625 | 15 | 6.641 | 16.601 |
| Bolivia | 11,05 | 5 | 553 | 1.381 | 10 | 1.105 | 2.652 | 15 | 1.658 | 4.144 |
| Brasil | 209,30 | 14,9 | 31.186 | 77.964 | 14,9 | 31.186 | 74.846 | 14,9 | 31.186 | 77.964 |
| Chile | 18.05 | 5 | 903 | 2.256 | 10 | 1.805 | 4.332 | 15 | 2.708 | 6.769 |
| Colombia | 49,07 | 12,8 | 6.281 | 15.702 | 12,8 | 6.281 | 15.074 | 12,8 | 6.281 | 15.702 |
| Costa Rica | 4,91 | 5 | 245 | 613 | 10 | 491 | 1.177 | 15 | 736 | 1.840 |
| Cuba | 11,48 | 5 | 574 | 1.435 | 10 | 1.148 | 2.755 | 15 | 1.722 | 4.305 |
| República Dominicana | 10,77 | 5 | 539 | 1.346 | 10 | 1.077 | 2.585 | 15 | 1.616 | 4.039 |
| Ecuador | 16,62 | 6,2 | 1.030 | 2.576 | 6,2 | 1.030 | 2.473 | 6,2 | 1.030 | 2.576 |
| El Salvador | 6,38 | 5 | 319 | 797 | 10 | 638 | 1.531 | 15 | 957 | 2.392 |
| Guatemala | 16,91 | 5 | 846 | 2.114 | 10 | 1.691 | 4.058 | 15 | 2.537 | 6.341 |
| Honduras | 9,27 | 5 | 463 | 1.158 | 10 | 927 | 2.224 | 15 | 1.390 | 3.474 |
| México | 129,20 | 5 | 6.460 | 16.150 | 10 | 12.920 | 31.008 | 15 | 19.380 | 48.450 |
| Nicaragua | 6,22 | 5 | 311 | 777 | 10 | 622 | 1.492 | 15 | 933 | 2.332 |
| Panamá | 4,10 | 5 | 205 | 512 | 10 | 410 | 984 | 15 | 615 | 1.537 |
| Paraguay | 6,81 | 5 | 341 | 851 | 10 | 681 | 1.635 | 15 | 1.022 | 2.554 |
| Perú | 32,17 | 5 | 1.609 | 4.021 | 10 | 3.217 | 7.721 | 15 | 4.826 | 12.064 |
| Uruguay | 3,46 | 16,4 | 567 | 1.417 | 16,4 | 567 | 1.361 | 16,4 | 567 | 1.417 |
| Venezuela | 31,98 | 16 | 5.117 | 12.792 | 16 | 5.117 | 12.280 | 16 | 5.117 | 12.792 |
| **Total** | **622,00** | | **59.760** | **149.399** | | **75.339** | **180.813** | | **90.917** | **227.293** |

La incidencia global de infecciones invasivas por Candida en recién nacidos es de aproximadamente 5 a 10 casos/100.000 nacidos vivos. Las especies de Candida son patógenos adquiridos en el hospital especialmente importantes en los lactantes ingresados en la unidad de cuidados intensivos neonatales (UCIN). Las tasas notificadas de infecciones invasivas por Candida en el entorno de la UCIN oscilan entre el 0,5 y el 2%. La incidencia varía según la edad gestacional promedio y el peso al nacer de la cohorte estudiada; el riesgo es mayor entre los recién nacidos prematuros con un peso extremadamente bajo al nacer (EBPN, peso al nacer <1000 g). Las tasas informadas de candidiasis invasiva en lactantes de EBPN oscilan entre el 5 y el 15%[10].

## c. DESCRIPCIÓN DEL MEDICAMENTO

La caspofungina es un fármaco antifúngico y el primer miembro de una nueva clase de fármacos denominada equinocandinas. Normalmente se administra por vía intravenosa. Muestra actividad contra las infecciones por Aspergillus y Candida, y actúa inhibiendo la β (1,3)-D-Glucano de la pared celular de los hongos[11].

El acetato de caspofungina para inyección es un antifúngico equinocandina indicado en adultos y pacientes pediátricos (a partir de los 3 meses de edad) para: [12]

- Terapia empírica para presuntas infecciones fúngicas en pacientes febriles y neutropénicos.
- Tratamiento de candidemia y las siguientes infecciones por Candida: abscesos intraabdominales, peritonitis e infecciones del espacio pleural.
- Tratamiento de la candidiasis esofágica.
- Tratamiento de la aspergilosis invasiva en pacientes refractarios o intolerantes a otras terapias.

[10] Campbell JR, Palazzi DL. Candidemia and invasive candidiasis in children: Clinical manifestations and diagnosis [Internet]. 2021 [cited 2021 Feb 27]. Available from: https://www.uptodate.com/

[11] Canadian DrugBank. Caspofungin [Internet]. 2021 [cited 2021 Feb 19]. Available from: https://go.drugbank.com/drugs/DB00520

[12] U.S. Food and Drug Administration (FDA). Caspofungin Acetate for injection. Highlights of prescribing information. [Internet]. 2016 [cited 2021 Feb 19]. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/206110lbl.pdf

Código ATC[13]: J02AX04 – Antimicóticos de uso sistémico, otros antimicóticos para uso sistémico

## a) FARMACODINAMIA[14]

### *Mecanismo de acción*

El acetato de caspofungina es un compuesto lipopeptídico semisintético (equinocandina) sintetizado a partir de un producto de fermentación de *Glarea lozoyensis*. El acetato de caspofungina inhibe la síntesis de la beta (1,3)-D-glucano, un componente esencial de la pared celular de muchas levaduras y hongos filamentosos. La beta (1,3)-D-glucano no está presente en las células de los mamíferos.

Se ha demostrado la actividad antifúngica con caspofungina frente a levaduras Candida. Estudios *in vivo* e *in vitro* demuestran que la exposición de Aspergillus a caspofungina resulta en la lisis y la muerte del extremo apical de la hifa y de los puntos de ramificación donde se produce el crecimiento y división celular.

## b) FARMACOCINÉTICA

### *Distribución*

Caspofungina se une extensamente a la albúmina. La fracción de caspofungina no unida en plasma varía desde el 3,5 % en voluntarios sanos al 7,6 % en pacientes con candidiasis invasiva. La distribución hacia los tejidos alcanzó el máximo 1,5 o 2 días después de la dosis cuando el 92 % de la dosis estaba distribuida en los tejidos.

### *Biotransformación*

Caspofungina sufre una degradación espontánea a un compuesto con un anillo abierto. Un metabolismo posterior implica la hidrólisis del péptido y la N-acetilación. Dos productos intermedios, formados durante la degradación de caspofungina a este compuesto con un anillo abierto, forman aductos covalentes con proteínas plasmáticas lo que resulta en una unión irreversible a proteínas plasmáticas de menor nivel.

Estudios in vitro demuestran que caspofungina no es un inhibidor de las enzimas 1A2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6 o 3A4 del citocromo P450. En estudios clínicos, caspofungina no indujo ni inhibió el metabolismo de otras especialidades farmacéuticas mediante CYP3A4. Caspofungina no es sustrato de la glucoproteína P y es un mal sustrato de las enzimas del citocromo P450.

### *Eliminación*

La eliminación de caspofungina del plasma es lenta, con un aclaramiento de 10-12 ml/min. Las concentraciones plasmáticas de caspofungina descienden de forma polifásica después de perfusiones intravenosas únicas durante 1 hora. Inmediatamente después de la perfusión tiene lugar una corta fase alfa, seguida por una fase beta con una semivida de 9 a 11 horas. También tiene lugar una fase gamma adicional con una semivida de 45 horas.

Durante 27 días se recuperó aproximadamente el 75 % de una dosis radiactiva: el 41 % en orina y el 34 % en heces. Durante las primeras 30 horas después de la administración existe poca excreción o biotransformación de caspofungina. La excreción es lenta y la semivida

[13] WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. ATC/DDD: Caspofungin [Internet]. 2021 [cited 2021 Feb 19]. Available from: https://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code= J02AX06

[14] Agencia española de medicamentos y productos sanitarios. Reddy Pharma Iberia SA. Ficha Técnica Caspofungina. [Internet]. 2017 Aug [cited 2021 Feb 19]. Available from: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/81527/FT_81527.pdf

terminal de radiactividad fue de 12 a 15 días. Una pequeña cantidad de caspofungina se excreta sin cambios por la orina (alrededor del 1,4 % de la dosis).

***Población pediátrica***

- En adolescentes (de 12 a 17 años) que recibieron caspofungina a una dosis de 50 mg/m$^2$ al día (máximo 70 mg al día), el AUC0-24h de caspofungina en plasma fue comparable por lo general al que se observó en adultos que recibieron caspofungina a una dosis de 50 mg al día. Todos los adolescentes recibieron dosis de >50 mg al día y, de hecho, 6 de 8 recibieron la dosis máxima de 70 mg/al día. Las concentraciones plasmáticas de caspofungina en estos adolescentes se redujeron en relación con los adultos que recibieron 70 mg al día, que es la dosis que se administra a adolescentes con más frecuencia.
- En niños (de 2 a 11 años) que recibieron caspofungina a una dosis de 50 mg/m$^2$ al día (máximo 70 mg al día), el AUC0-24h de caspofungina en plasma después de múltiples dosis fue comparable al que se observó en adultos que recibieron caspofungina a una dosis de 50 mg al día. En niños de corta edad y niños que comenzaban a andar (de 12 a 23 meses) que recibieron caspofungina a una dosis de 50 mg/m$^2$ al día (máximo 70 mg al día), el AUC0-24h de caspofungina en plasma después de múltiples dosis fue comparable al que se observó en adultos que recibieron caspofungina a una dosis de 50 mg al día y al que se observó en niños mayores (2 a 11 años).
- En general, los datos disponibles de farmacocinética, eficacia y seguridad son limitados en pacientes de entre 3 y 10 meses. Los datos farmacocinéticos de un niño de 10 meses que recibió una dosis de 50 mg/m$^2$ al día mostraron un AUC0-24h dentro del mismo rango al observado en niños mayores y adultos a las dosis de 50 mg/m$^2$ y 50 mg respectivamente, mientras que en un niño de 6 meses recibiendo una dosis de 50 mg/m$^2$ el AUC0-24h fue algo superior.
- En recién nacidos y lactantes (<3 meses) que recibieron caspofungina a una dosis de 25 mg/m$^2$ al día (que se corresponde a una media de 2,1 mg/kg al día), la concentración máxima de caspofungina (C1h) y la concentración mínima de caspofungina (C24h) después de múltiples dosis fue comparable a la que se observó en adultos que recibieron caspofungina a una dosis de 50 mg al día. En el día 1, la C1h fue comparable y la C24h aumentó moderadamente (36%) en estos recién nacidos y lactantes en relación con los adultos. Sin embargo, se observó variabilidad tanto en la C1h (Día 4, media geométrica 11,73 µg/mL, intervalo de 2,63 a 22,05 µg/mL) como en la C24h (Día 4, media geométrica 3,55 µg/mL, intervalo de 0,13 a 7,17 µg/mL). No se realizaron mediciones del AUC0-24h en este estudio debido a las escasas muestras de sangre. Hay que destacar que la eficacia y la seguridad de caspofungina no se han estudiado suficientemente en ensayos clínicos prospectivos que incluyan a recién nacidos y lactantes de menos de 3 meses.

## V. TRATAMIENTO

### a. SUMARIOS

- **UPTODATE**

**MANEJO DE CANDIDEMIA Y CANDIDIASIS INVASIVA EN ADULTOS[15]**

[15] Kauffman C. Management of candidemia and invasive candidiasis in adults [Internet]. UpToDate. 2021 [cited 2021 Feb 9]. Available from: https://www.uptodate.com

Revisión de literatura actual hasta: Enero 2021
Última actualización: 3 de Febrero 2021

**Enfoque de manejo**

***Descripción general***

El tratamiento de la candidemia consiste en una terapia antifúngica y decisiones individualizadas con respecto a la extracción del catéter venoso central (si está presente). Se deben realizar hemocultivos a diario o en días alternos después del inicio de la terapia antifúngica y la extracción del catéter para establecer la eliminación de la candidemia. Si los hemocultivos permanecen positivos durante varios días después del inicio de la terapia antifúngica y la extracción del catéter, se debe realizar una búsqueda de un foco metastásico, como una endocarditis infecciosa o un absceso.

***Terapia inicial***

El tratamiento de la candidemia consiste en el inicio inmediato de la terapia antifúngica. Los agentes antifúngicos incluyen las formulaciones de equinocandinas, azoles y amfotericina B. Las pruebas de susceptibilidad para azoles y equinocandinas están justificadas para todos los aislados de Candida del torrente sanguíneo y otros clínicamente significativos. En general, el tratamiento consiste en monoterapia; no se ha establecido ningún beneficio de la terapia combinada.

***Pacientes neutropénicos***

En pacientes neutropénicos con candidemia, se recomienda la terapia inicial con una equinocandina. Una alternativa es una formulación lipídica de amfotericina B (de 3 a 5 mg/kg/diarios), pero este régimen tiene más toxicidad y parece ser menos eficaz.

El fluconazol u otros azoles no deben usarse como terapia inicial en pacientes neutropénicos que requieren terapia antifúngica, dado el uso generalizado de la profilaxis con fluconazol en pacientes neutropénicos y el aumento resultante de la prevalencia de especies de Candida no albicans con sensibilidad reducida al fluconazol. El uso de fluconazol debe reservarse para pacientes que no pueden ser tratados con otros agentes antifúngicos y cuyo recuento absoluto de neutrófilos está por encima de 500 y está aumentando. En un estudio retrospectivo, la monoterapia con fluconazol para la fungemia por *C. glabrata* se asoció con una peor supervivencia que la terapia con una equinocandina o amfotericina B.

Ningún ensayo aleatorizado ha tenido el poder estadístico suficiente para evaluar la eficacia de la terapia antifúngica en pacientes neutropénicos con candidemia; los datos disponibles se derivan de análisis de subconjuntos pequeños de ensayos aleatorizados, estudios abiertos y estudios retrospectivos. Según los datos disponibles en pacientes no neutropénicos, las tasas de respuesta a las equinocandinas parecen ser similares o mejores que las tasas de respuesta a la amfotericina B.

Tratamiento de candidemia y candidiasis invasiva en adultos. Sumario Uptodate (2020)

| Condición o grupo de tratamiento | Terapia | | |
|---|---|---|---|
| | Primaria | Step-down | Comentarios |
| Candidemia | | | |

| | | | |
|---|---|---|---|
| **Pacientes neutropénicos** | Se recomienda como terapia inicial una equinocandina (caspofungina 70 mg de dosis de carga IV, luego 50 mg IV al día; micafungina 100 mg IV al día; anidulafungina 200 mg IV dosis de carga, luego 100 mg IV al día).<br><br>Una formulación lipídica de amfotericina B (3 a 5 mg / kg IV al día) es una alternativa menos atractiva debido al potencial de toxicidad.<br><br>Para los pacientes que no están críticamente enfermos y que no han tenido exposición previa a azoles, una alternativa es la dosis de carga oral de 800 mg (12 mg / kg) de fluconazol y luego 400 mg (6 mg / kg) por vía oral ¶ al día.<br><br>En situaciones en las que se desea una cobertura de moho adicional, se pueden usar voriconazol Δ 400 mg por vía oral (o 6 mg / kg IV) dos veces al día para dos dosis y luego 200 a 300 mg por vía oral (o 3 a 4 mg / kg IV) dos veces al día. | Fluconazol 400 mg (6 mg / kg) por vía oral ¶ diariamente se puede utilizar para la terapia gradual durante la neutropenia persistente en pacientes clínicamente estables que tienen cepas aisladas sensibles al fluconazol y aclaramiento del torrente sanguíneo documentado.<br><br>Voriconazol Δ 200 a 300 mg (3 a 4 mg / kg) por vía oral dos veces al día se puede utilizar como terapia gradual durante la neutropenia en pacientes clínicamente estables que tienen cepas aisladas sensibles al voriconazol y aclaramiento sanguíneo documentado. | Para la candidemia sin complicaciones metastásicas obvias, la duración mínima recomendada de la terapia es de 14 días después de la eliminación documentada de Candida del torrente sanguíneo, siempre que se hayan resuelto la neutropenia y los signos y síntomas atribuibles a la candidemia. Se recomienda el examen de fondo de ojo dilatado para todos los pacientes; El examen debe repetirse dentro de los 7 días posteriores a la recuperación de la neutropenia. La eliminación del CVC debe considerarse caso por caso. Las transfusiones de granulocitos movilizados con G-CSF pueden considerarse en casos de candidemia persistente con neutropenia prolongada anticipada. |

Las dosis anteriores están destinadas a pacientes con función orgánica normal. La dosis de fluconazol requiere un ajuste en caso de insuficiencia renal; las dosis de caspofungina y voriconazol pueden requerir ajuste en caso de insuficiencia hepática.

IV: intravenoso; CVC: catéter venoso central; G-CSF: factor estimulante de colonias de granulocitos.

* El fluconazol debe considerarse una opción de primera línea solo en pacientes estables, sin exposición previa a azoles y sin alto riesgo de infección por C. glabrata (p. ej., Adultos mayores, neoplasias malignas subyacentes, diabéticos).

¶ Dado que el fluconazol tiene una alta biodisponibilidad, la terapia oral es apropiada para la mayoría de los pacientes. Se debe administrar terapia intravenosa (en la misma dosis) a pacientes que no pueden tomar medicamentos orales, que no se espera que tengan una buena absorción gastrointestinal o que están gravemente enfermos.

Δ Se debe considerar la monitorización de fármacos debido a una farmacocinética muy variable.

Datos de: Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, et al. Guía de práctica clínica para el tratamiento de la candidiasis: actualización de 2016 de la Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2016; 62: e1.

***Duración de la terapia***

La duración óptima de la terapia para la candidemia es incierta.

Para los pacientes con candidemia en ausencia de complicaciones metastásicas, en la mayoría de los ensayos clínicos se ha utilizado un mínimo de dos semanas de tratamiento después de que los hemocultivos se vuelven negativos y es la duración recomendada en las directrices de la Sociedad de Enfermedades Infecciosas de América (IDSA) de 2016. Además, los pacientes deben tener una resolución de los síntomas atribuibles a la candidemia y una resolución de la neutropenia (p. ej., recuento absoluto de neutrófilos> 500 células/microlitro y una tendencia creciente constante) antes de suspender la terapia antifúngica.

Para los pacientes con candidemia y focos de infección metastásicos (como endoftalmitis o endocarditis), se justifica una mayor duración de la terapia y la consulta con un especialista en enfermedades infecciosas.

**Agentes Antimicóticos**

Los agentes antifúngicos más comunes utilizados para el tratamiento de la candidemia son las equinocandinas (caspofungina, micafungina, anidulafungina) y fluconazol; estos agentes se toleran mejor que las formulaciones de amfotericina B, que se utilizan con menos frecuencia debido al riesgo de toxicidad.

**Equinocandinas:**

Las equinocandinas incluyen caspofungina, anidulafungina y micafungina. Las equinocandinas son inhibidores no competitivos de la síntesis de 1,3-beta-D-glucano, que es un componente integral de la pared celular fúngica.

Las equinocandinas son fungicidas para la mayoría de las especies de Candida, tienen perfiles de toxicidad favorables y están aprobadas para el tratamiento de la candidemia y otras formas de candidiasis invasiva. Los efectos adversos de las equinocandinas son generalmente leves e incluyen fiebre, tromboflebitis, cefalea y elevación de las aminotransferasas.

Las equinocandinas se utilizan ampliamente para la candidemia y la candidiasis invasiva dada su actividad de amplio espectro contra las especies de Candida. Las equinocandinas se prefieren a los azoles para el tratamiento inicial de la candidemia y la candidiasis invasiva en las pautas de la Sociedad de Enfermedades Infecciosas de América de 2016 para el tratamiento de la candidiasis

***Caspofungina*** [16]

La caspofungina exhibe una farmacocinética no lineal trifásica. Después de una infusión intravenosa inicial, la distribución tisular explica una caída inicial rápida de los niveles plasmáticos, seguida de una liberación gradual del fármaco de los tejidos extravasculares junto con un metabolismo hepático lento, lo que produce una vida media terminal neta de 27 a 50 horas. Por tanto, se requiere una dosis de carga seguida de una dosis menor una vez al día para alcanzar un nivel plasmático terapéutico inicial y evitar la acumulación de fármaco. La caspofungina se degrada espontáneamente y también se metaboliza mediante hidrólisis y N-acetilación a dos metabolitos inactivos. No es dializable y menos del 2% del fármaco se excreta a través del tracto urinario.

El ajuste de dosis es innecesario para pacientes con insuficiencia renal. Sin embargo, se recomienda una reducción de la dosis en caso de insuficiencia hepática grave.

Se ha demostrado que varios fármacos inducen el metabolismo de caspofungina: rifampicina, nevirapina, efavirenz, carbamazepina, dexametasona y fenitoína. Por lo tanto, se recomienda aumentar la dosis de mantenimiento de caspofungina cuando se administre alguno de estos agentes al mismo tiempo que caspofungina.

[16] Lewis RE. Pharmacology of echinocandins [Internet]. 2021 [cited 2021 Feb 14]. Available from: https://www.uptodate.com/

**MANEJO DE CANDIDEMIA Y CANDIDIASIS INVASIVA EN NIÑOS[17]**
Revisión de literatura actual hasta: Enero 2021
Última actualización: 20 de Octubre 2020

La terapia antimicótica puede estar indicada en espera de la identificación laboratorial de Candida en pacientes en los que existe una alta sospecha de candidiasis invasiva. En caso que se identifique un cultivo de Candida en sangre u otras muestras de laboratorio, la terapia antifúngica debe iniciarse tan pronto como sea posible. La elección del agente antifúngico se guía por las características clínicas (edad, estabilidad hemodinámica, gravedad de la enfermedad, sitio de infección, función renal basal, neutropenia) y la especie de Candida infectante. El enfoque de la terapia antifúngica en niños con candidiasis invasiva está generalmente de acuerdo con las directrices de la IDSA de 2016 y de la ESCMID de 2012 para el tratamiento de la candidiasis.

- ***Pendiente de las pruebas de especiación y susceptibilidad***
  En espera de la especiación y los resultados de las pruebas de sensibilidad, la elección del tratamiento para Candida depende de si se sabe que el paciente está colonizado con especies de Candida resistentes, si el paciente ha desarrollado candidemia a pesar de la profilaxis antifúngica y la proporción de aislados de candidemia por especies resistentes dentro de un centro médico en particular. Además, una prueba de tubo germinal positiva (si se realiza) sugiere *Candida albicans*, que generalmente es susceptible al fluconazol. Cuando se conocen las especies de Candida y la susceptibilidad, la terapia antifúngica se puede ajustar según se indique.

  Para los niños neutropénicos con candidiasis invasiva que no afecta el ojo, el sistema nervioso central o el tracto urinario, se sugiere el tratamiento con una equinocandina (p. ej., micafungina, caspofungina) o una formulación lipídica de amfotericina B, aunque el uso de este último puede estar limitado por la toxicidad en esta población de pacientes. El fluconazol es una alternativa aceptable en pacientes que no están críticamente enfermos y aquellos sin exposición previa a azol. Las equinocandinas no se recomiendan para la candidiasis que afecta el ojo, el SNC o el tracto urinario porque tienen una penetración relativamente pobre en estos sitios. Evitamos el fluconazol en niños que son clínicamente inestables, tienen una infección diseminada y han recibido fluconazol como profilaxis.

- ***Terapia dirigida***
  La terapia antifúngica se puede ajustar como se indica cuando el patrón de susceptibilidad está disponible y/o se identifica la especie. C. albicans es la causa más común de candidemia, pero las especies no albicans están cada vez más aisladas. Entre las especies no albicans, Candida glabrata y Candida parapsilosis son las más destacadas, seguidas de Candida tropicalis y Candida krusei. Los patrones de susceptibilidad antifúngica y las concentraciones inhibitorias mínimas pueden variar según la especie.

- **Agentes antifúngicos:**
  **Equinocandinas**
  Las equinocandinas incluyen caspofungina, anidulafungina y micafungina. Las equinocandinas son agentes de primera línea para el tratamiento de la candidiasis

[17] Campbell JR, Palazzi DL. Candidemia and invasive candidiasis in children: Management [Internet]. 2021 [cited 2021 Feb 27]. Available from: https://www.uptodate.com/

invasiva en adultos, basándose en ensayos aleatorizados que demuestran que son tan seguras y eficaces como la amfotericina B o el fluconazol. Aunque hay menos datos que en los adultos, las equinocandinas parecen ser seguras en los niños y se utilizan con frecuencia para la candidiasis invasiva sospechada o confirmada. Las equinocandinas no se recomiendan para la candidiasis que afecta el ojo, el sistema nervioso central (SNC) o el tracto urinario porque tienen una penetración relativamente pobre en estos sitios.

**Caspofungina**
La caspofungina está disponible para el tratamiento de la candidemia y la candidiasis invasiva en niños ≥3 meses de edad. También está disponible para el tratamiento empírico de la sospecha de infección por hongos en niños ≥3 meses de edad con fiebre y neutropenia. La caspofungina se dosifica por área de superficie corporal en lugar de peso, el régimen recomendado es una dosis de carga única de 70 mg/m$^2$ IV por día (dosis máxima 70 mg), seguida de 50 mg/m$^2$ IV por día (dosis máxima 70 mg).

- **DYNAMED**

**CANDIDIASIS INVASIVA EN ADULTOS**[18]
Última actualización: Enero 2019

***Manejo***

- Considere el tratamiento preventivo o empírico en pacientes con alto riesgo de candidiasis invasiva.
  - Para pacientes críticamente enfermos con shock séptico, comience la terapia empírica con una equinocandina, como micafungina 100 mg IV al día.
  - Considere el tratamiento con equinocandina o fluconazol para pacientes de alto riesgo, como aquellos con marcadores sustitutos positivos, fiebre persistente o cultivo de cándida de un sitio no estéril.
  - Tenga en cuenta que las reglas de predicción clínica pueden ayudar a determinar qué pacientes pueden beneficiarse más de la terapia.

- Para los pacientes con candidiasis invasiva conocida, trate con antifúngicos lo antes posible.
  - Un retraso en la terapia se asocia con una mayor mortalidad.
  - El fármaco de primera línea recomendado para la mayoría de los pacientes es una equinocandina. (Recomendación fuerte)
    - Las equinocandinas ahora se recomiendan sobre los azoles como primera línea debido a las tasas crecientes de resistencia a los azoles y al buen perfil de seguridad de esta clase de fármacos.
    - Las opciones incluyen:
      - micafungina 100 mg IV al día.
      - anidulafungina 200 mg IV una vez como dosis de carga, luego 100 mg IV al día
      - caspofungina 70 mg IV una vez como dosis de carga, luego 50 mg IV al día

[18] Qaseem A. Invasive Candidiasis in Adults [Internet]. 2019 [cited 2021 Feb 15]. Available from: https://www.dynamed.com/condition/invasive-candidiasis-in-adults#GUID-8A72BE12-97C3-4C6B-88BE-FC2DE0DD1757

    - Tenga en cuenta que las equinocandinas tienen una penetración limitada en el ojo, el sistema nervioso central y el tracto urinario y se recomiendan regímenes alternativos para las infecciones en estos sitios.
  - Las alternativas incluyen:
    - fluconazol 800 mg (12 mg/kg) por vía oral o dosis de carga IV, luego 400 mg (6 mg/kg) por vía oral o IV una vez al día para aquellos que no están críticamente enfermos y es poco probable que tengan una cepa resistente a los azoles (recomendación fuerte).
    - formulación de amfotericina B lipídica 3-5 mg/kg al día, si hay intolerancia a otros fármacos antimicóticos o resistencia conocida (Recomendación fuerte).
    - la amfotericina es una alternativa para mujeres embarazadas y para pacientes gravemente enfermos en los que se desconoce la especie infectante.
  - Para la candidemia sin complicaciones conocidas, trate durante 14 días después de un hemocultivo negativo y la resolución de los síntomas.
  - La duración del tratamiento varía para los casos complicados, pero generalmente se administra hasta que se hayan resuelto todas las anomalías clínicas y radiográficas, lo que puede llevar meses.

**CANDIDIASIS INVASIVA EN BEBÉS Y NIÑOS[19]**
Última actualización: Enero 2019

- La medicación antimicótica es el tratamiento de primera línea para la candidiasis invasiva en bebés y niños.
- Para recién nacidos con candidiasis invasiva
  - Las opciones de terapia antifúngica recomendadas por la Sociedad de Enfermedades Infecciosas de América (IDSA) y la Sociedad Europea de Microbiología Clínica y Enfermedades Infecciosas (ESCMID) incluyen:
    - amfotericina B desoxicolato 1 mg/kg/día (recomendación fuerte de IDSA, evidencia de calidad moderada; ESCMID grado B-II)
    - amfotericina B complejo lipídico 3-5 mg/kg/día (recomendación débil de IDSA, evidencia de baja calidad) o 2.5-5 mg/kg/día ESCMID Grado C-II)
    - fluconazol 12 mg/kg/día (recomendación fuerte de IDSA, evidencia de calidad moderada; grado B-II de ESCMID)
    - opciones adicionales recomendadas de ESCMID:
      - amfotericina B liposomal 2,5-7 mg/kg/día (ESCMID Grado B-II)
      - micafungina 4-10 mg/kg/día IV (ESCMID Grado B-II)
      - caspofungina 25 mg/m$^2$/día (ESCMID Grado C-II)
  - Terapia antimicótica empírica asociada con un aumento de la supervivencia sin deterioro del desarrollo neurológico en bebés de bajo peso al nacer con candidiasis invasiva.
  - Se recomienda la extracción del catéter venoso central (recomendación fuerte de la IDSA, evidencia de calidad moderada).

- Para niños mayores con candidemia invasiva
  - Las pautas de la IDSA no tienen recomendaciones graduadas para la terapia antifúngica en niños mayores, pero sugieren un enfoque similar al manejo en adultos (con algunos ajustes de dosis).
  - Las opciones de terapia antimicótica recomendadas por ESCMID incluyen:

[19] Ehrilch A. Invasive Candidiasis in Infants and Children [Internet]. 2021 [cited 2021 Feb 27]. Available from: https://www.dynamed.com/condition/invasive-candidiasis-in-infants-and-children

- amfotericina B liposomal 3 mg/kg/día (ESCMID Grado AI)
- amfotericina B desoxicolato 0,6-1 mg/kg/día (grado CI de ESCMID)
- fluconazol 8-12 mg/kg/día (ESCMID Grado BI)
- voriconazol en niños ≥ 2 años; dosis inicial 9 mg/kg cada 12 horas en niños de 2 a 12 años y niños de 12 a 14 años si <50 kg (ESCMID Grado BI)
- micafungina 2-4 mg/kg/día en niños <40 kg (ESCMID Grado AI)
- anidulafungina 3 mg/kg como dosis de carga única, luego 1,5 mg/kg/día (ESCMID Grado B-II)
- caspofungina 70 mg/m$^2$/día de dosis de carga, luego 50 mg/m$^2$/día (ESCMID Grado AI)
- amfotericina B complejo lipídico (ESCMID Grado B-II) la dosificación suele ser similar en recién nacidos, niños y adultos

- considerar la posibilidad de retirar o reemplazar catéteres intravenosos y otros dispositivos protésicos implantados

- La profilaxis antifúngica puede estar indicada en recién nacidos y niños con riesgo de candidiasis invasiva.
  - fluconazol 3-6 mg/kg dos veces por semana durante 6 semanas en neonatos con peso al nacer <1000 g en salas de lactancia con tasas de candidiasis > 10% (recomendación fuerte de IDSA, evidencia de alta calidad ; grado AI de ESCMID)
  - receptores de trasplantes de células madre hematopoyéticas y órganos sólidos
  - niños con neutropenia inducida por quimioterapia

- **BEST PRACTICE BMJ**

**CANDIDIASIS SISTÉMICA[20]**
Última actualización: Noviembre 2018

**Algoritmo de tratamiento:**

***Sospecha diagnóstica:***

- **Pacientes neutropénicos**
  **1ra línea: terapia antifúngica empírica**
  **Opciones primarias**
  - caspofungina: 70 mg intravenoso como dosis de carga, seguida de 50 mg una vez al día
  - anidulaungina: 200 mg oral por vía intravenosa como dosis de carga, seguido de 100 mg una vez al día
  - micafungina: 100 mg por vía endovenosa una vez al día
  - complejo lipídico de amfotericina B: 3-5 mg / kg /día por vía intravenosa
  - voriconazol : 6 mg / kg por vía intravenosa cada 12 horas para 2 dosis como dosis de carga, seguido de 3-4 mg / kg cada 12 horas

  **Opciones secundarias**
  - fluconazol: 800 mg por vía intravenosa como dosis de carga, seguido de 400 mg una vez al día

[20] Sobel JD, Revankar SG. Systemic candidiasis Straight to the point of care [Internet]. 2020 [cited 2021 Feb 15]. Available from: https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/1062/pdf/1062/Systemic candidiasis.pdf

***Agudo:***

**Diagnóstico confirmado:**

- **Pacientes neutropénicos (sin complicaciones):** No está críticamente enfermo o sin exposición reciente a azol o sin especies de Candida resistentes al fluconazol
  **Primera línea: terapia antifúngica**
  **Opciones primarias**
  - Caspofungina: 70 mg por vía intravenosa como dosis de carga, seguido de 50 mg una vez al día
  - Anidulafungina: 200 mg por vía intravenosa como dosis de carga, seguido de 100 mg una vez al día
  - micafungina: 100 mg por vía intravenosa una vez al día

  **Opciones secundarias**
  - Complejo lipídico de amfotericina B: 3-5 mg/kg/día por vía intravenosa

  **Opciones terciarias**
  - Fluconazol: 800 mg por vía intravenosa como dosis de carga, seguido de 400 mg una vez al día
  - Voriconazol: 6 mg/kg por vía intravenosa cada 12 horas para 2 dosis como dosis de carga, seguido de 3-4 mg/kg cada 12 horas

- **Estado crítico o exposición reciente a azoles o infección debido a C. glabrata**
  **Primera línea: terapia antifúngica**
  Terapia antifúngica
  **Opciones *primarias***
  - Caspofungina: 70 mg por vía intravenosa como dosis de carga, seguido de 50 mg una vez al día
  - Micafungina: 100 mg por vía intravenosa una vez al día
  - Anidulafungina: 200 mg por vía intravenosa como dosis de carga, seguido de 100 mg una vez al día

  **Opciones secundarias**
  - Complejo lipídico de amfotericina B: 3-5 mg/kg/día por vía intravenosa
  - Voriconazol: 6 mg/kg por vía intravenosa cada 12 horas para 2 dosis como dosis de carga, seguido de 3-4 mg/kg cada 12 horas

## b. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA

### ESTADOS UNIDOS

**Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America – 2016[21]**

**Recomendaciones de tratamiento para candidemia en pacientes neutropénicos:**

[21] Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, Clancy CJ, Marr KA, Ostrosky-Zeichner L, et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. 2015 [cited 2021 Feb 16]; Available from: https://academic.oup.com/cid/article/62/4/e1/2462830

1. Se recomienda una equinocandina (caspofungina: dosis de carga 70 mg, luego 50 mg al día; micafungina: 100 mg al día; anidulafungina: dosis de carga 200 mg, luego 100 mg al día) como tratamiento inicial (recomendación fuerte; evidencia de calidad moderada).
2. La formulación de AmB lípidica, 3-5 mg/kg al día, es una alternativa eficaz pero menos atractiva debido al potencial de toxicidad (recomendación fuerte; evidencia de calidad moderada).
3. La dosis de carga de fluconazol, 800 mg (12 mg/kg), luego 400 mg (6 mg/kg) al día, es una alternativa para los pacientes que no están críticamente enfermos y no han tenido exposición previa a azol (recomendación débil; baja evidencia de calidad).
4. Fluconazol, 400 mg (6 mg/kg) al día, se puede utilizar para la terapia escalonada durante la neutropenia persistente en pacientes clínicamente estables que tienen cepas susceptibles y aclaramiento sanguíneo documentado (recomendación débil; evidencia de baja calidad).
5. Voriconazol, 400 mg (6 mg/kg) dos veces al día para 2 dosis, luego 200-300 mg (3-4 mg/kg) dos veces al día, se puede usar en situaciones en las que se desea una cobertura adicional de moho (recomendación débil; evidencia de baja calidad). El voriconazol también se puede usar como terapia gradual durante la neutropenia en pacientes clínicamente estables que han tenido un aclaramiento del torrente sanguíneo documentado y cepas que son susceptibles al voriconazol (recomendación débil; evidencia de baja calidad).
6. Para las infecciones debidas a *C. krusei*, se recomienda una equinocandina, una formulación lipídica AmB o voriconazol (recomendación fuerte; evidencia de baja calidad).
7. La duración mínima recomendada del tratamiento para la candidemia sin complicaciones metastásicas es de 2 semanas después de la eliminación documentada de Candida del torrente sanguíneo, siempre que se hayan resuelto la neutropenia y los síntomas atribuibles a la candidemia (recomendación fuerte; evidencia de baja calidad).
8. Los hallazgos oftalmológicos de infección coroidea y vítrea son mínimos hasta la recuperación de la neutropenia; por lo tanto, los exámenes de fondo de ojo dilatado deben realizarse dentro de la primera semana después de la recuperación de la neutropenia (recomendación fuerte; evidencia de baja calidad).
9. En el paciente neutropénico, predominan las fuentes de candidiasis distintas de un CVC (p. ej., tracto gastrointestinal). La extracción del catéter debe considerarse de forma individual (recomendación fuerte; evidencia de baja calidad).
10. Se pueden considerar las transfusiones de granulocitos movilizados con factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) en casos de candidemia persistente con neutropenia prolongada anticipada (recomendación débil; evidencia de baja calidad).

**SUIZA**
**Treatment options of invasive fungal infections in adults – 2006[22]**

**Recomendaciones de Tratamiento**

[22] Flückiger U, Marchetti O, Bille J, Eggimann P, ZImmerli S, Imhof A, et al. Treatment options of invasive fungal infections in adults. Swiss MEd Wkly [Internet]. 2006 [cited 2021 Feb 24];447–63. Available from: https://serval.unil.ch/resource/serval:BIB_B671A5617F0E.P001/REF

***Neutropenia.*** Se dispone de pocos datos sobre la eficacia clínica de los agentes antifúngicos en pacientes neutropénicos con candidemia. Los datos de modelos experimentales en animales con endocarditis por Candida o candidiasis invasiva en el contexto de neutropenia sugieren que los agentes fungicidas, como la amfotericina B o la caspofungina, podrían ser más eficaces que los fármacos fungistáticos como los azoles. Además, se han informado tasas de respuesta más bajas en pacientes neutropénicos en comparación con pacientes no neutropénicos con candidemia. Dado que podría ser preferible utilizar agentes fungicidas en pacientes neutropénicos, se propone el desoxicolato de amfotericina B como primera elección en pacientes sin contraindicaciones. Las formulaciones lipídicas de amfotericina B y caspofungina son terapias alternativas.

Tratamiento antimicótico empírico en pacientes con neutropenia y fiebre persistente

| Primera opción | Alternativas | Cambio a medicación oral |
|---|---|---|
| Desoxicolato de amfotericina B (Fungizone®) 1 mg/kg/d i.v., Grado: AI | Amfotericina B liposomal (AmBisome®) 3 mg/kg/d i.v., Grado: AI<br>o<br>Caspofungina (Cancidas®) [1] 70 mg i.v. (1ª dosis), luego 50 mg/d i.v. luego 50 mg/d i.v., Grado: AI<br>o<br>Voriconazol (Vfend®)[1] 6 mg/kg cada 12 h i.v. el día 1, luego 4 mg/kg/d i.v., Grado: BI<br>o<br>Itraconazol (Sporanox®) 200 mg/d cada 12 h i.v el día 1, luego 200 mg/d i.v., Grado: BI | Itraconazol (Sporanox®)[1] 400 mg/d, Grado: AI<br>o<br>Voriconazol (Vfend®)[2] 400 mg/d, Grado: BII |

[1] Hay pocos datos clínicos disponibles sobre el uso de azoles y equinocandinas en pacientes neutropénicos con candidiasis sistémica documentada. Hay pocos datos clínicos disponibles sobre el uso de caspofungina en pacientes neutropénicos con aspergilosis invasiva documentada. Los azoles y las equinocandinas no son activos contra los zigomicetos. Debido al mayor riesgo de infecciones por Candida resistentes a los azoles, los azoles no deben usarse en pacientes que reciben profilaxis con fluconazol.

**Tratamiento antimicótico empírico en pacientes con neutropenia y fiebre persistente**

Los ensayos clínicos de terapia antifúngica empírica para pacientes con neutropenia y fiebre persistente realizados durante las dos últimas décadas no han revelado un agente antifúngico superior claramente definido en términos de eficacia.

Un hallazgo constante de muchos estudios ha sido el aumento del riesgo de reacciones relacionadas con la perfusión y nefrotoxicidad en pacientes tratados con desoxicolato de amfotericina B y en menor grado con formulaciones lipídicas en comparación con azoles (fluconazol, itraconazol o voriconazol) o equinocandinas (caspofungina).

Sin embargo, dado que es tan activo y sustancialmente menos costoso que la mayoría de los demás medicamentos antimicóticos en el mercado se recomienda el desoxicolato de amfotericina B como terapia de primera elección para pacientes con neutropenia y fiebre persistente.

Es obligatorio realizar un estrecho seguimiento de la aparición de acontecimientos adversos en pacientes tratados con desoxicolato de amfotericina B. En caso de que existan contraindicaciones al inicio del tratamiento o se desarrollen durante el tratamiento, la

amfotericina B liposomal, caspofungina, itraconazol o voriconazol son opciones de tratamiento alternativas.

Los azoles no deben usarse para la terapia antifúngica empírica en pacientes que reciben profilaxis con fluconazol, ya que pueden ocurrir infecciones debidas a especies de Candida no albicans resistentes a los azoles en este contexto.

**AUSTRALIA-NUEVA ZELANDA**

**Consensus guidelines for the treatment of yeast infections in the haematology, oncology and intensive care setting – 2014[23]**

**Equinocandinas:**

- La eficacia de las equinocandinas para el tratamiento de la CI en adultos se evaluó mediante cuatro ECA que compararon: (i) caspofungina versus AmB-D, (ii) micafungina versus amfotericina B lipídica (L-AMB), (iii) anidulafungina versus fluconazol y (iv) micafungina versus caspofungina.
- Caspofungina y micafungina no fueron inferiores a AmB-D y L-AMB, respectivamente, pero se asociaron con significativamente menos reacciones a la infusión y nefrotoxicidad. Un ensayo comparativo de caspofungina en dosis estándar y micafungina en dosis de 100 o 150 mg diarios tuvo resultados clínicos y microbiológicos similares en los tres brazos de tratamiento en el análisis primario por intención de tratar, así como seguridad y tolerabilidad similares. *C. parapsilosis* tiene MIC comparativamente más altas para las equinocandinas que otras especies de Candida, pero los estudios sugieren que el tratamiento con equinocandinas puede usarse con éxito para tratar infecciones por C. parapsilosis (evidencia de nivel III, recomendación de grado C).
- En niños con CI, solo se han publicado dos ECA que comparan una equinocandina con otra clase de fármaco antimicótico. El primer estudio de 106 pacientes (rango de edad: desde el nacimiento hasta los 16 años) comparó micafungina 2 mg/kg con L-AMB 3 mg/kg, y mostró un éxito de tratamiento similar (73% y 76%, respectivamente). El segundo estudio en el que participaron 32 recién nacidos comparó caspofungina 2 mg/kg con AmB-D 1 mg/kg y mostró una tasa de éxito combinada superior con caspofungina (87% frente a 42%, respectivamente). Sin embargo, este criterio de valoración incluyó la interrupción debido a eventos adversos, y ambos estudios mostraron un aumento de los eventos adversos relacionados con la infusión y nefrotoxicidad (aunque temporal) en los grupos de amfotericina.

**Recomendaciones de tratamiento basadas en evidencia para niños y recién nacidos:**

- Los principios que rigen la elección del agente antifúngico en los niños son similares a los discutidos para los adultos; en resumen, se tienen debidamente en cuenta la epidemiología local y la gravedad de la enfermedad.

- No se han realizado ensayos comparativos con el poder estadístico adecuado en el ámbito pediátrico y neonatal. Por tanto, las recomendaciones sobre la elección del

[23] Chen SC, Sorrell TC, Chang CC, Paige EK, Bryant PA, Slavin MA. Consensus guidelines for the treatment of yeast infections in the haematology, oncology and intensive care setting, 2014. Vol. 44, Internal Medicine Journal. Blackwell Publishing; 2014. p. 1315–32.

tratamiento se derivan de los datos pediátricos limitados, los estudios en adultos y la opinión de expertos.

- La dosis de antimicóticos no se puede extrapolar de los estudios en adultos, ya que los niños tienen un mayor volumen de distribución, mayor eliminación del fármaco y diferentes perfiles de toxicidad, y estas variables cambian durante la niñez. Ha habido una escasez de estudios farmacocinéticos específicos en niños y recién nacidos.

- Un estudio de fluconazol en niños inmunodeprimidos mayores de 5 años mostró que se requería duplicar la dosis a 12 mg/kg/día para la equivalencia a la dosis para adultos (400 mg/día), debido a la rápida eliminación del fármaco. En los recién nacidos, la eliminación más lenta de fluconazol requiere mayores intervalos entre las dosis y se ha recomendado una dosis de carga para alcanzar los niveles terapéuticos el día 1.
- Voriconazol también necesita una dosis comparativa más alta en niños (que tienen eliminación lineal del fármaco) que en adultos (no lineal), como se demostró en un grupo de niños inmunodeprimidos de 2 a 12 años en los que se demostró que una dosis de 8 mg/kg dos veces al día era equivalente a una dosis de un adulto de 4 mg/kg dos veces al día.

- El itraconazol, por el contrario, no necesita ajuste de dosis con 2,5 mg kg dos veces al día que ha demostrado ser eficaz en pacientes pediátricos con VIH con candidiasis orofaríngea.

- La amfotericina B, tanto en su formulación convencional como lipídica, tiene una farmacocinética similar en neonatos y niños que en adultos con dosis recomendadas de formulación lipídica de 2,5 a 5 mg/kg al día.

- Los pocos estudios farmacocinéticos recientes en niños se han centrado en las equinocandinas. La caspofungina tiene un AUC más comparable a la dosificación para adultos tanto en niños como en recién nacidos cuando se administra utilizando la superficie corporal en lugar del peso, con 50 mg/m2/día en niños de 2 a 11 años equivalente a una dosis de 50 mg/día para adultos.

- La anidulafungina se excreta por vía fecal, por lo que es una opción atractiva en pacientes con insuficiencia hepática o renal. No necesita ajuste de dosis, con 1,5 mg/kg/día en niños inmunodeprimidos y neonatos equivalente a una dosis de adulto de 100 mg/día.

- La micafungina tiene una alta eliminación del fármaco en pacientes jóvenes y en niños inmunodeprimidos de 2 a 12 años, requiriendo dosis de 4 mg/kg/día para equivalencia en adultos. Se requieren dosis de 10 mg/kg/día en recién nacidos para asegurar la penetración en el SNC.

Terapia antifúngica recomendada para pacientes adultos con candidemia o candidiasis invasiva †. (Guía Australia-Nueva Zelanda)

| **Candida spp.** | **Escenario clínico / tipo de paciente** | **Agente antifúngico** | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | **Azol** | | **Equinocandina ‡** | | | **Amfotericina B§** | |
| | | **Fluconazol** | **Voriconazol** | **Anidulaungina** | **Caspofungina** | **Micafungina** | **L-AMB** | **AmB-D** |
| Organismo o especie desconocidos | Críticamente enfermo o neutropénico o factores de riesgo asociados con la resistencia a los azoles | NR | C | A | **A** | A | B | C |
| | Factores de riesgo asociados con la resistencia a la equinocandina y uno de los siguientes: estado crítico o neutropénico | NR | C | NR | NR | NR | B | C |
| | Clínicamente estable sin riesgos de resistencia a azol o equinocandina | B | C | A | A | A | C | C |
| Sensible al fluconazol | Críticamente enfermo o neutropénico | B | B | A | A | A | B | C |
| | Clínicamente estable | A | B | A | A | A | B | B |
| Candida spp | Críticamente enfermo | NR | NR | A | A | A | B | C |
| C. glabrata | Clínicamente estable | B ¶ | B ¶ | A | A | A | B | C |

† La mayoría de las recomendaciones en niños, a menos que se indique lo contrario, se considerarían de Grado C en el mejor de los casos, debido a la escasez de datos pediátricos aleatorizados dedicados. ‡ Hay datos limitados sobre la farmacocinética, la seguridad y la eficacia de la anidulafungina en niños. **Si se requiere una equinocandina, se favorecería la caspofungina** o micafungina. §**La toxicidad convencional asociada a la amfotericina B es menos común en niños que en adultos**. Debe considerarse al mismo nivel que las formulaciones lipídicas en niños con candidemia o candidiasis invasiva. ¶ Siempre que el aislado de C. glabrata no sea resistente a los azoles. AmB-D, desoxicolato de amfotericina B; L-AMB, amfotericina B liposomal; NR, no recomendado.

Dosis recomendadas de agentes antifúngicos autorizados para Candida † (Guía Australia-Nueva Zelanda)

| Agente | Preparación | Dosis recomendada en adultos | Dosis recomendada en niños | Dosis recomendada en neonatos |
|---|---|---|---|---|
| Anidulafungina | IV | 200 mg, al día durante 24 h, luego 100 mg, diario | Dosis de carga de 3 mg / kg el día 1 y luego 1,5 mg / kg, diario | Dosis de carga de 3 mg / kg el día 1 y luego 1,5 mg / kg, diario |
| **Caspofungina** | **IV** | **70 mg / día durante 24 h, luego 50 mg, diario** | **50 mg / $m^2$, diario** | **25 mg/$m^2$, diario** |
| Micafungina | IV | 100 mg, diario | 2-4 mg / kg, diarios | 10 mg / kg, diarios |
| Deoxicolato de Amfotericina B | IV | 0,6-1 mg / kg, diarios | 0,7-1 mg / kg, diario | 0,5-1 mg / kg, diarios |
| Amfotericina liposomal | IV | 3 mg/kg, diaro | 3 mg/kg, diario | 3 mg/kg, diario |
| Complejo lipídico de amfotericina B | IV | 3-5 mg / kg, diarios | 5 mg / kg, diarios | 5 mg / kg, diarios |
| Fluconazol | Oral / IV | 12 mg / kg, diarios durante 24 h, luego 6-12 mg / kg, diarios | 12 mg / kg, diarios | Dosis de carga de 25 mg / kg el día 1, luego 12 mg / kg / día |
| Voriconazol | Oral / IV | 6 mg / kg, 12 horas durante las primeras 24 horas, luego 4 mg / kg, 12 horas | 9 mg / kg, 12 horas al día 1 luego 8 mg / kg, 12 horas + TDM | 4 a 6 mg / kg, cada 12 horas (datos de series de casos, no de estudios farmacocinéticos) |
| Itraconazol | Oral | | 2,5 mg / kg, 12 horas + TDM | Sin datos |

† Consulte también la información completa del producto aprobada para conocer los agentes antimicóticos individuales. IV, intravenoso; PK, farmacocinética; TDM, monitorización de fármacos terapéuticos.

## c. EVALUACIONES DE TECNOLOGÍA SANITARIA

**Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (2008)**

**Empirical Therapy with Echinocandins for Suspected Candidemia and Invasive Candidiasis: A Clinical and Cost Effectiveness Review [24]**

***Preguntas de Investigación***

1. ¿Cuál es la efectividad clínica de las equinocandinas frente a otros agentes antifúngicos para tratar la candidemia sospechada y la candidiasis invasiva?
2. ¿Cuál es la costo-efectividad de las equinocandinas frente a otros agentes antifúngicos para el tratamiento de candidemia sospechada y candidiasis invasiva?

No se identificaron evaluaciones de tecnologías sanitarias, revisiones sistemáticas o metanálisis que examinen las equinocandinas para la terapia empírica. Buscaron ensayos controlados aleatorios (ECA), los estudios no controlados, las evaluaciones económicas y las directrices pertinentes. La caspofungina fue la primera equinocandina aprobada por Health Canada en 2001. La caspofungina es la única equinocandina actualmente indicada para la terapia empírica para la sospecha de infecciones fúngicas en pacientes adultos febriles y neutropénicos.

***Ensayos controlados aleatorizados***

En 2004, Walsh et al. publicaron un gran estudio multicéntrico, doble ciego, de no inferioridad que comparaba la eficacia de la caspofungina con la de la amfotericina B liposomal para el tratamiento empírico de la neutropenia febril. Se inscribieron un total de 1095 pacientes con fiebre persistente y neutropenia. Al ingresar, los pacientes fueron estratificados en grupos de alto y bajo riesgo y según si habían recibido previamente profilaxis antimicótica. El 56,3% de los participantes había recibido profilaxis antimicótica previa, principalmente con fluconazol.

Los pacientes fueron aleatorizados para recibir caspofungina administrada como una dosis de carga de 70 mg el día 1 seguida de 50 mg una vez al día (n = 556), o amfotericina B liposomal administrada 3 mg/kg/día (n = 539). Los tiempos medios de tratamiento fueron similares entre los receptores de caspofungina o amfotericina B liposomal (11 vs 10 días; rango 1 a 90 días). En un análisis por intención de tratar modificado, la caspofungina no fue menos eficaz que la amfotericina B liposomal para el éxito del tratamiento (tasas de respuesta general del 33,9% vs 33,7%). El intervalo de confianza (IC) de la diferencia en las tasas de respuesta global entre tratamientos cumplió con los criterios preespecificados para la no inferioridad de caspofungina (diferencia 0,2%; IC 95%: -5,6 a 6,0%). En los pacientes de alto riesgo, respondieron el 43,2% de los pacientes que recibieron caspofungina y el 37,7% de los pacientes que recibieron amfotericina B liposomal (diferencia del 5,4%; IC95,2%: -6,3%, 17%) en comparación con el 31% y el 32,4%, respectivamente, de bajo riesgo. pacientes (diferencia -1,4%; IC 95%: -7,7%, 4,9%). La profilaxis antimicótica previa no tuvo un efecto significativo sobre la respuesta general.

La caspofungina se toleró mejor porque se produjeron significativamente menos EA relacionados con el fármaco en comparación con la amfotericina B liposomal (54% vs 69%, p <0,001). La caspofungina tuvo una probabilidad significativamente menor de estar asociada con nefrotoxicidad (2.6% vs 11.5%, p <0.001), eventos relacionados con la infusión (35.1% vs 51.6%, p <0.001) o interrupción prematura de la medicación del estudio debido a EA relacionados con el fármaco. eventos (4,9% vs 8,2%, p = 0,04) en comparación con la amfotericina B liposomal. Los autores concluyeron que la caspofungina no es menos eficaz y, en general, se tolera mejor que la amfotericina B cuando se administra como tratamiento antifúngico en pacientes con fiebre persistente y neutropenia.

[24] Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Empirical Therapy with Echinocandins for Suspected Candidemia and Invasive Candidiasis: A Clinical and Cost Effectiveness Review [Internet]. 2008 [cited 2021 Feb 14]. Available from: https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/htis/Echinocandins for Candidemia Clinical and Cost-Effectiveness.pdf

El uso de un criterio de valoración de eficacia compuesto a corto plazo es una limitación de este estudio. Para este criterio de valoración combinado, la resolución de la fiebre durante la neutropenia es un factor importante del efecto del tratamiento. Sin embargo, otras causas de fiebre durante la neutropenia pueden confundir el verdadero efecto del tratamiento. Un análisis de sensibilidad reveló que las tasas de respuesta aumentaron en ambos grupos de tratamiento en comparación con el análisis primario, particularmente en pacientes de bajo riesgo cuando este se excluyó del criterio de valoración compuesto o se modificó de la definición utilizada. Además, los resultados positivos obtenidos para los componentes individuales pueden no reflejar la eficacia: la resolución de la fiebre puede deberse a la terapia antibacteriana, la resolución de una fiebre inducida por fármacos, la recuperación del recuento de neutrófilos o el tratamiento exitoso de la enfermedad subyacente. De manera similar, la supervivencia favorable no es necesariamente un resultado directo de la eficacia antifúngica empírica. Una limitación adicional es que la distinción entre las infecciones iniciales se definió arbitrariamente, lo que dificulta la evaluación de la verdadera eficacia del tratamiento. Finalmente, los ensayos de no inferioridad tienen características metodológicas que difieren de los ensayos de superioridad, lo que hace que los resultados sean menos sólidos y más difíciles de interpretar.

Ningún ECA ha comparado caspofungina con antifúngicos azólicos para el tratamiento antimicótico empírico. Los ECA en curso están evaluando el uso de caspofungina vs amfotericina B liposomal como terapia empírica en pacientes adultos neutropénicos febriles. También se está evaluando el uso de caspofungina y micafungina como terapia empírica en pacientes pediátricos neutropénicos febriles.

**Guías de práctica clínica**

Se identificaron una guía norteamericana y una guía europea las cuales presentan recomendaciones para la terapia antifúngica empírica. Las pautas preparadas por la Infectious Diseases Society of America (IDSA) se publicaron en 2004. Las pautas recomiendan el uso de terapia antifúngica empírica entre pacientes con fiebre neutropénica que persiste durante 4-7 días a pesar de una cobertura antibacteriana de amplio espectro adecuada como estándar de atención. Las guías enumeran la amfotericina B, la amfotericina B liposomal y la caspofungina como opciones de primera línea, pero no brindan una recomendación clara sobre cuándo seleccionar una sobre la otra. Como la evidencia de caspofungina aún no estaba disponible en el momento de la publicación, las guías establecen que el papel de la caspofungina y otros agentes antimicóticos de equinocandina es incierto. Se recomienda el fluconazol como una opción alternativa que se utilizará si el paciente tiene un riesgo bajo de aspergilosis invasiva o infección por cepas de Candida resistentes a los azoles (incluidas aquellas que no han recibido profilaxis con un antifúngico azoles). Debido a la evidencia de que el voriconazol puede ser superior a la amfotericina B liposomal para la prevención de infecciones irruptivas en pacientes de alto riesgo, pero ligeramente inferior en eficacia para otros grupos de pacientes, las guías recomiendan que el voriconazol se limite a los receptores de trasplante alogénico de médula ósea y a los individuos con leucemia recidivante. No se proporcionan recomendaciones para los otros antifúngicos azoles. Las pautas no proporcionaron una recomendación en cuanto a la elección del agente antifúngico para pacientes febriles no neutropénicos.

En 2006 se publicó otra guía desarrollada por la Red de Infecciones Fúngicas de Suiza (FUNGINOS). Las guías proporcionan un enfoque de la terapia empírica basada en el entorno clínico y el nivel de riesgo. Las recomendaciones se clasifican de acuerdo con un

esquema de puntuación estándar para ilustrar la solidez de la evidencia de apoyo. Para el tratamiento empírico de la infección del torrente sanguíneo por Candida, el fluconazol es el fármaco de elección en pacientes no neutropénicos sin evidencia de sepsis grave o exposición reciente a azoles (Grado AI; basado en evidencia de buena calidad de ECA). En los pacientes no neutropénicos con exposición previa a antifúngicos azólicos, se recomienda amfotericina B o caspofungina (Grado BI; basado en evidencia de calidad moderada de ECA). En pacientes neutropénicos, la terapia empírica con amfotericina B se considera la primera opción (Grado CIII; basado en evidencia de mala calidad de una serie de casos o la opinión de un experto). Sin embargo, en pacientes con sepsis grave y shock séptico, caspofungina es el fármaco de primera elección sobre la base de que deben evitarse los agentes nefrotóxicos en esta población de pacientes (grado CIII).

**Conclusiones e implicaciones para la toma de decisiones o políticas:**
En resumen, la evidencia limitada de un ensayo de no inferioridad sugiere que la terapia empírica con caspofungina en pacientes con neutropenia febril no parece ser menos efectiva y mejor tolerada que la amfotericina B liposomal. Sin embargo, no hay evidencia concluyente de que un antifúngico sea claramente superior para terapia empírica en términos de eficacia y costo-efectividad. Hasta que dicha evidencia esté disponible, se necesitan marcadores microbiológicos y clínicos tempranos de candidemia para guiar el tratamiento antimicótico empírico temprano y mejorar los resultados clínicos.

**Scottish Medicines Consortium**

**Caspofungin 50mg and 70mg powder for concentrate for solution for infusion (Cancidas®) - 2009[25]**

El acetato de caspofungina (Cancidas®) está aceptado para su uso en el NHS de Escocia como terapia empírica para presuntas infecciones fúngicas (como Candida o Aspergillus) en pacientes pediátricos neutropénicos febriles (de 12 meses a 17 años). El SMC ha aceptado previamente este producto para uso restringido para esta indicación en adultos. Un estudio comparativo en adultos encontró que la caspofungina era tan eficaz como una formulación lipídica de amfotericina en términos de respuesta general. Además, se toleró mejor con menos eventos adversos relacionados con el fármaco, incluidos menos eventos relacionados con la nefrotoxicidad y la infusión.

**Caspofungin 50mg and 70mg powder for concentrate for solution for infusion (Cancidas®) - 2009[26]**

El acetato de caspofungina está aceptado para uso restringido en el NHS de Escocia para el tratamiento de la candidiasis invasiva en pacientes pediátricos (de 12 meses a 17 años). El SMC ha aceptado previamente este producto para uso restringido para esta indicación en adultos. La caspofungina proporciona un agente adicional para el tratamiento de la candidiasis invasiva. Su uso debe restringirse a pacientes con infección por Candida resistente al fluconazol que no responden o no pueden tolerar la terapia con amfotericina B

[25] Scottish Medicines Consortium. NHS Scotland. Caspofungin 50mg and 70mg powder for concentrate for solution for infusion (Cancidas®). Product Update N° 551/09 [Internet]. 2009 [cited 2021 Feb 23]. Available from: https://www.scottishmedicines.org.uk
[26] Scottish Medicines Consortium. NHS Scotland. Caspofungin 50mg and 70mg powder for concentrate for solution for infusion (Cancidas®). Producto Update N° 552/09 [Internet]. 2009 [cited 2021 Feb 23]. Available from: https://www.scottishmedicines.org.uk

o que tienen un mayor riesgo de efectos secundarios graves con amfotericina (por ejemplo, pacientes trasplantados, especialmente aquellos que reciben trasplantes de médula ósea).

## VI. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN EFICACIA/EFECTIVIDAD

### a. META-ANÁLISIS/REVISIONES SISTEMÁTICAS

No se encontraron revisiones sistemáticas que comparen la eficacia y seguridad de caspofungina vs amfotericina B u otros agentes antimicóticos, exclusivamente en pacientes adultos o pediátricos con neutropenia y candidiasis invasiva. Sin embargo, se presenta publicaciones que incluyen poblaciones mixtas de pacientes con y sin neutropenia.

- **Yuan X et al (2012)[27]**

El objetivo de este estudio fue evaluar la eficacia y seguridad de la caspofungina en la profilaxis y el tratamiento de las infecciones fúngicas, particularmente las causadas por Candida, en pacientes neutropénicos y no neutropénicos.

***Eficacia Clínica***

Nueve ECAs informaron una tasa de respuesta clínica favorable en la población de pacientes por intención de tratar modificada (MITT). En general, la tasa de respuesta clínica favorable en el grupo de caspofungina [693 (55,3%) de 1253 pacientes con MITT] fue similar a la del grupo de control [670 (53,6%) de 1251 pacientes con MITT], y no se encontraron diferencias significativas (RR = 1,07, IC95% 0,98-1,17).

Los 6 comparadores utilizados en estos estudios fueron anfotericina B (desoxicolato en 4 y liposomal en 2 ECA), 1 fue fluconazol, 1 fue itraconazol y otro fue micafungina. Se confirmó un resultado similar en el análisis de sensibilidad al excluir los 2 ensayos de etiqueta abierta (2252 pacientes, RR = 1,09, IC95%: 0,98-1,21). No hubo diferencia significativa en la tasa de supervivencia después del seguimiento de 7 días (2 ensayos, 1155 pacientes con MITT, RR = 1,00, IC95%: 0,91-1,10) entre caspofungina [545 (92,7%) de 588 pacientes] y controles [509 (89,8%) de 567 pacientes].

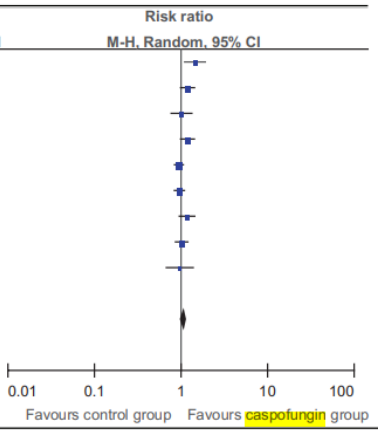
Meta-análisis de respuesta favorable comparando caspofungina con controles para la profilaxis y el tratamiento de infecciones fúngicas

[27] Yuan X, Wang R, Bai C-Q, Song X-J, You-Ning L. Caspofungin for prophylaxis and treatment of fungal infections in adolescents and adults: a meta-analysis of randomized controlled trials - PubMed. 2012 [cited 2021 Feb 24];267–73. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22570929/

| | Caspofungin group | | Control group | | | Risk ratio |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Study or subgroup | Events | Total | Events | Total | Weight | M-H, Random, 95% CI |
| Arathoon | 31 | 34 | 22 | 35 | 7.2% | 1.45 [1.10, 1.91] |
| Colombo | 75 | 101 | 68 | 109 | 11.8% | 1.19 [0.99, 1.43] |
| Mattiuzzi | 55 | 106 | 44 | 86 | 7.2% | 1.01 [0.77, 1.34] |
| Mora-Duarte | 80 | 109 | 71 | 115 | 12.0% | 1.19 [0.99, 1.43] |
| Pappas | 136 | 188 | 146 | 191 | 17.3% | 0.95 [0.84, 1.07] |
| Villanueva | 66 | 81 | 80 | 94 | 15.9% | 0.96 [0.84, 1.09] |
| Villanueva | 39 | 46 | 39 | 54 | 10.5% | 1.17 [0.96, 1.44] |
| Walsh | 190 | 556 | 181 | 539 | 13.3% | 1.02 [0.86, 1.20] |
| Wang | 21 | 32 | 19 | 28 | 4.8% | 0.97 [0.68, 1.38] |
| **Total (95% CI)** | | **1253** | | **1251** | **100.0%** | **1.07 [0.98, 1.17]** |
| Total events | 693 | | 670 | | | |

Heterogeneity: Tau² = 0.01; Chi² = 15.14, df = 8 (P = 0.06); I² = 47%

Test for overall effect: Z = 1.58 (P = 0.11)



Principales características de los ensayos controlados aleatorizados (ECAs) incluidos en el meta-análisis

| Estudio | Diseño de estudio | Población incluida | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | Cas | Comparador | Pacientes enrolados | Intención de tratar | Score Jaded |
| Wang et al. (2007) | ECA etiqueta abierta | En alto riesgo para infección fúngica | i.v. 70mg en el Día 1, luego 50 mg/day | LAmB: i.v. 3 mg/kg/día | 60 | 32 vs. 28 | 1 |
| Walsh et al. (2004) | Multicentrico, ECA doble ciego | En alto riesgo para infección fúngica | i.v. 70mg en el Día 1, luego 50 mg/day | LAmB: i.v. 3 mg/kg/día | 1123 | 556 vs. 539 | 5 |
| Mattiuzzi et al. (2006) | ECA etiqueta abierta | En alto riesgo para infección fúngica | i.v. 50mg | Itraco: i.v. 200 mg, 2/d en el d1~2, seguido por 200 mg/d | 200 | 106 vs. 86 | 3 |
| Mora-Duarte et al. (2002) | Multicentrico, ECA doble ciego | Con candidiasis invasiva probada | i.v. 70mg en el Día 1, luego 50 mg/day | AmB: i.v. 0.6–0.7 mg/kg/ día a no neutropénico ,i.v. 0.7–1.0 mg/kg/día a neutropénico | 239 | 109 vs. 115 | 5 |
| Pappas et al. (2007) | Multicentrico, ECA doble ciego | Con candidiasis invasiva probada | i.v. 70mg en el Día 1, luego 50 mg/day | Micafungina: i.v. 100 mg/day Micafungin: i.v. 150 mg/día | 595 | 188 vs.191 vs.199 4 | 4 |
| Colombo et al. (2003) | Multicentrico, ECA doble ciego | Con candidiasis invasiva probada | i.v. 70mg en el Día 1, luego 50 mg/day | AmB: i.v. 0.6–0.7 mg/kg/día a no neutropénicos, i.v. 0.7–1.0 mg/kg/día a neutropenicos | 239 | 101 vs.109 | 2 |

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Arathoon et al. (2002) | Multicentrico, ECA doble ciego | Con candidiasis esofágica y orofaríngea | i.v. 35 mg/día, i.v. 50 mg/día, i.v. 70 mg/día | AmB: i.v. 0.5 mg/kg/día | 140 | 34vs.34vs.35vs.35 | 3 |
| Villanueva et al. (2002) | Multicentrico, ECA doble ciego | Con candidiasis esofágica | i.v. 50 mg/día | Flu: i.v. 200 mg/día | 177 | 81 vs. 94 | 4 |
| Villanueva et al. (2001) | Multicentrico, ECA doble ciego | Con candidiasis esofágica | i.v. 50 mg/día, i.v. 70 mg/día, | AmB: i.v. 0.5 mg/kg/día | 128 | 46 vs.28 vs.54 | 3 |

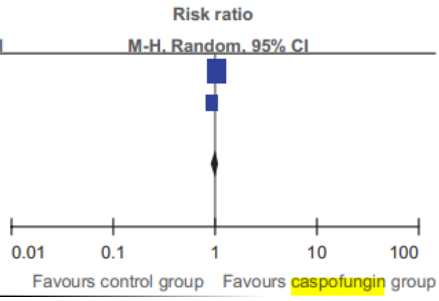
Cas, caspofungina; LAmB, anfotericina B liposomal; i.v., intravenoso; vs., versus; AML, leucemia mieloide aguda; Itraconazol, itraconazol; AmB, anfotericina B; Gripe, fluconazol.

Meta-análisis de la tasa de supervivencia después de un seguimiento de 7 días comparando caspofungina con controles para la profilaxis y el tratamiento de infecciones fúngicas.

| | Caspofungin group | | Control group | | | Risk ratio |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Study or subgroup | Events | Total | Events | Total | Weight | M-H, Random, 95% CI |
| Walsh | 515 | 556 | 481 | 539 | 63.6% | 1.04 [1.00, 1.08] |
| Wang | 30 | 32 | 28 | 28 | 36.4% | 0.94 [0.84, 1.05] |
| **Total (95% CI)** | | **588** | | **567** | **100.0%** | **1.00 [0.91, 1.10]** |
| Total events | 545 | | 509 | | | |

Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 2.89, df = 1 (P = 0.09); I² = 65%

Test for overall effect: Z = 0.03 (P = 0.98)




### *Respuesta microbiológica*

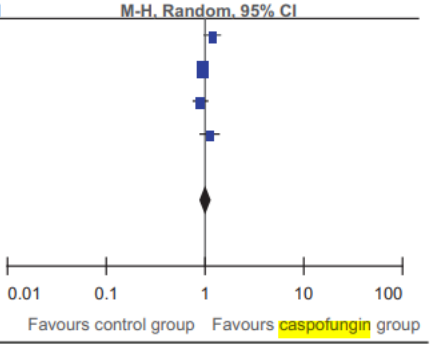
Cuatro de los 9 ECAs relevantes proporcionaron resultados del tratamiento microbiológico. Candida fue el patógeno aislado en los 4 ECA, principalmente *Candida albicans*. En la población total evaluable microbiológicamente, 346 (81,6%) de los 424 pacientes en el grupo de caspofungina y 366 (80,6%) de los 454 pacientes en el grupo de control lograron la erradicación o presunta erradicación de los patógenos basales. Las tasas generales de éxito del tratamiento microbiológico en el grupo de caspofungina no fueron significativamente diferentes de las del grupo de control (RR=1,02, IC95% 0,90-1,15).

Meta-análisis de la tasa de éxito del tratamiento microbiológico que compara caspofungina con controles para la profilaxis y el tratamiento de infecciones fúngicas

| | Caspofungin group | | Control group | | | Risk ratio |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Study or subgroup | Events | Total | Events | Total | Weight | M-H, Random, 95% CI |
| Mora-Duarte | 80 | 109 | 71 | 115 | 21.4% | 1.19 [0.99, 1.43] |
| Pappas | 170 | 188 | 180 | 191 | 37.3% | 0.96 [0.91, 1.02] |
| Villanueva | 59 | 81 | 76 | 94 | 23.4% | 0.90 [0.76, 1.06] |
| Villanueva | 37 | 46 | 39 | 54 | 17.8% | 1.11 [0.90, 1.39] |
| **Total (95% CI)** | | **424** | | **454** | **100.0%** | **1.02 [0.90, 1.15]** |
| Total events | 346 | | 366 | | | |

Heterogeneity: Tau² = 0.01; Chi² = 8.47, df = 3 (P = 0.04); I² = 65%

Test for overall effect: Z = 0.26 (P = 0.79)




### *Tasa de recaída*

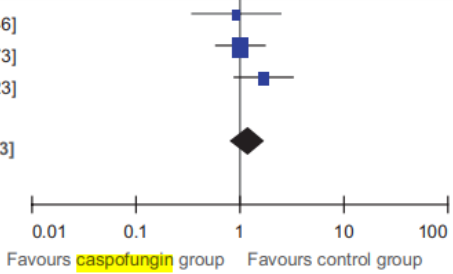
Tres ECAs presentaron datos sobre la tasa de recaída. No hubo diferencias significativas en la tasa de recaída entre los grupos de caspofungina y de control (571 pacientes, RR=1,18, IC95%: 0,81–1,73).

Meta-análisis de la tasa de recaída que compara caspofungina con controles para la profilaxis y el tratamiento de infecciones fúngicas.

| | Caspofungin group | | Control group | | | Risk ratio |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Study or subgroup | Events | Total | Events | Total | Weight | M-H, Fixed, 95% CI |
| Mora-Duarte | 7 | 109 | 8 | 115 | 19.5% | 0.92 [0.35, 2.46] |
| Pappas | 20 | 100 | 22 | 111 | 52.2% | 1.01 [0.59, 1.73] |
| Villanueva | 18 | 64 | 12 | 72 | 28.3% | 1.69 [0.88, 3.23] |
| **Total (95% CI)** | | **273** | | **298** | **100.0%** | **1.18 [0.81, 1.73]** |
| Total events | 45 | | 42 | | | |

Heterogeneity: Chi² = 1.73, df = 2 (P = 0.42); I² = 0%

Test for overall effect: Z = 0.87 (P = 0.38)




### *Tasa de mortalidad*

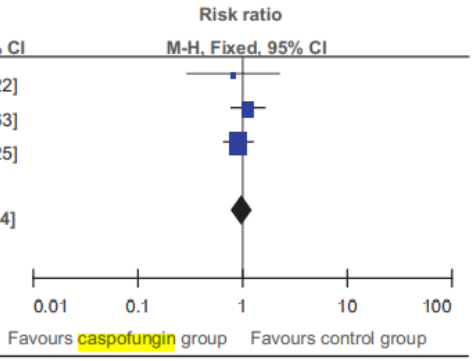
Tres ECAs mostraron datos sobre la mortalidad en pacientes evaluados clínicamente. La mortalidad por todas las causas en el grupo de caspofungina fue de 97/413 (23,5%) y en el grupo de control fue de 103/411 (25,1%), sin diferencias significativas entre los dos grupos (RR = 0,98; IC95%: 0,78-1,24). Además, la mortalidad atribuible a las infecciones por hongos no difirió significativamente entre los 2 grupos (RR = 0,82, IC95%: 0,34-1,96).

Meta-análisis de la mortalidad por todas las causas comparando caspofungina con controles para la profilaxis y el tratamiento de las infecciones fúngicas

| | Caspofungin group | | Control group | | | Risk ratio |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Study or subgroup | Events | Total | Events | Total | Weight | M-H, Fixed, 95% CI |
| Mattiuzzi | 7 | 106 | 7 | 86 | 7.7% | 0.81 [0.30, 2.22] |
| Mora-Duarte | 39 | 114 | 38 | 125 | 35.9% | 1.13 [0.78, 1.63] |
| Pappas | 51 | 193 | 58 | 200 | 56.4% | 0.91 [0.66, 1.25] |
| **Total (95% CI)** | | **413** | | **411** | **100.0%** | **0.98 [0.78, 1.24]** |
| Total events | 97 | | 103 | | | |

Heterogeneity: Chi² = 0.88, df = 2 (P = 0.65); I² = 0%

Test for overall effect: Z = 0.16 (P = 0.87)




### *Resultados adversos*

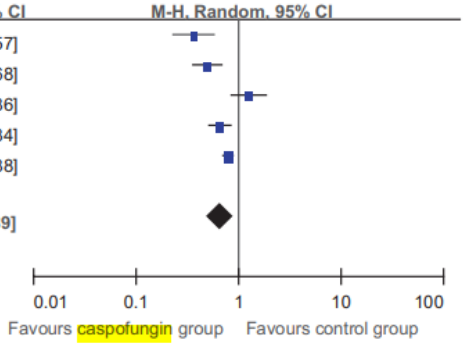
Los eventos adversos clínicos de caspofungina notificados con más frecuencia fueron fiebre, escalofríos, erupción cutánea y dolor de cabeza. Los efectos adversos de laboratorio comúnmente notificados de caspofungina fueron un aumento de la alanina aminotransferasa y aspartato aminotransferasa y bilirrubina total, y una disminución de potasio y magnesio. En este meta-análisis, 6 ECA informaron eventos adversos clínicos y de laboratorio generales. En la población total de seguridad evaluable, 372 (44,2%) de 841 pacientes en el grupo de caspofungina y 513 (60,1%) de 853 pacientes en el grupo de control experimentaron eventos adversos clínicos, y hubo una diferencia significativa entre estos 2 grupos (RR = 0,66; IC95%: 0,49–0,89). Hubo 221 (26,4%) de 838 pacientes en el grupo de caspofungina y 348 (40,8%) de 852 pacientes en el grupo de control que experimentaron eventos adversos de laboratorio, con una diferencia significativa entre los 2 grupos (RR = 0,66; IC95%: 0,57–0,75).

Metanálisis de eventos adversos clínicos que comparan caspofungina con controles para la profilaxis y el tratamiento de infecciones fúngicas

| | Caspofungin group | | Control group | | | Risk ratio |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Study or subgroup | Events | Total | Events | Total | Weight | M-H, Random, 95% CI |
| Arathoon | 12 | 34 | 34 | 35 | 15.9% | 0.36 [0.23, 0.57] |
| Mora-Duarte | 33 | 114 | 73 | 125 | 19.7% | 0.50 [0.36, 0.68] |
| Villanueva | 34 | 83 | 30 | 92 | 17.7% | 1.26 [0.85, 1.86] |
| Villanueva | 28 | 46 | 50 | 54 | 21.9% | 0.66 [0.52, 0.84] |
| Walsh | 265 | 564 | 326 | 547 | 24.8% | 0.79 [0.71, 0.88] |
| **Total (95% CI)** | | **841** | | **853** | **100.0%** | **0.66 [0.49, 0.89]** |
| Total events | 372 | | 513 | | | |

Heterogeneity: Tau² = 0.09; Chi² = 24.30, df = 4 (P < 0.0001); I² = 84%

Test for overall effect: Z = 2.71 (P = 0.007)

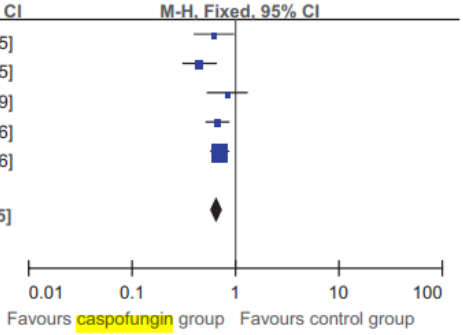


Meta-análisis de eventos adversos de laboratorio que comparan caspofungina con controles para la profilaxis y el tratamiento de infecciones fúngicas

| | Caspofungin group | | Control group | | | Risk ratio |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Study or Subgroup | Events | Total | Events | Total | Weight | M-H, Fixed, 95% CI |
| Arathoon | 15 | 34 | 25 | 35 | 7.2% | 0.62 [0.40, 0.95] |
| Mora-Duarte | 27 | 111 | 67 | 124 | 18.6% | 0.45 [0.31, 0.65] |
| Villanueva | 24 | 83 | 32 | 92 | 8.9% | 0.83 [0.54, 1.29] |
| Villanueva | 28 | 46 | 49 | 54 | 13.2% | 0.67 [0.52, 0.86] |
| Walsh | 127 | 564 | 175 | 547 | 52.1% | 0.70 [0.58, 0.86] |
| **Total (95% CI)** | | **838** | | **852** | **100.0%** | **0.66 [0.57, 0.75]** |
| Total events | 221 | | 348 | | | |

Heterogeneity: Chi² = 5.78, df = 4 (P = 0.22); I² = 31%

Test for overall effect: Z = 6.09 (P < 0.00001)




En conclusión, a pesar de las limitaciones, esta revisión representa el meta-análisis más grande de caspofungina para el tratamiento antifúngico hasta la fecha. La caspofungina tuvo una eficacia similar a la de otros agentes antifúngicos (amfotericina B liposomal, amfotericina B deoxicolato, micafungina, itraconazol y fluconazol) en la profilaxis y el tratamiento de la terapia fúngica, principalmente para Candida, mientras que se asoció con menos eventos adversos que otros medicamentos antimicóticos. Sin embargo, se necesitan más ECA para confirmar la conclusión anterior. Adicionalmente, los estudios incluyen sujetos neutropénicos y no neutropénicos, no se presentan análisis de estos subgrupos por lo que no se puede afirmar el efecto que tenga en la población de interés.

- **Rosanova M et al (2016)[28]**

El objetivo fue evaluar la eficacia y seguridad de la caspofungina en comparación con otros fármacos antimicóticos para la prevención o el tratamiento de las infecciones fúngicas invasivas en niños, con neutropenia y sin neutropenia.

***Síntesis Cuantitativa:***
La dirección del efecto de dos de ensayos clínicos (Maertens y Mohamed) sugiere que la caspofungina es más eficaz que la amfotericina. Sin embargo, en el estudio de Caselli et al., la diferencia es casi nula. La medida resumen general (RR 1,47) muestra una dirección del efecto a favor de la caspofungina, pero sin la precisión necesaria para poder afirmarlo (IC 95%: 0,78-2,79).

El conjunto de estudios fue heterogéneo ($I^2$:0,77), lo que justificó el análisis basado en el modelo de efectos aleatorios. El análisis de sensibilidad, que solo tuvo en cuenta a los pacientes de alto riesgo, arrojó un RR típico de 1,55, IC 95%: 0,68-3,4, que no difiere considerablemente del obtenido en el análisis global.

La incidencia de eventos adversos no mostró resultados heterogéneos ($I^2$: 0,19) y la medida de resumen (RR) fue 1,17, IC 95%: 0,46-2,97, sin diferencia estadística significativa.

[28] Rosanova MT, Bes D, Aguilar PS, Pompa LC, Sberna N, Lede R. Efficacy and safety of caspofungin in children: systematic review and meta-analysis. Arch Argent Pediatr [Internet]. 2016 Aug 1 [cited 2021 Feb 25];114(4):305–12. Available from: http://www.sap.org.ar/docs/publicaciones/archivosarg/2016/v114n4a06e.pdf

Características principales de los estudios incluidos. (Estudio de Rosanova, 2016)

| Estudio | Diseño | Pacientes | Intervención | Resultados Evaluados | Escala Jadad |
|---|---|---|---|---|---|
| Maertens et al. | Aleatorizado, controlado, doble ciego. | Ochenta y un pacientes pediátricos (entre 2-17 años) con neutropenia febril persistente. | Caspofungina: dosis de carga de 70 mg/m$^2$ y luego 50 mg/m$^2$/día, o amfotericina, L-AmB: 3 mg/kg/día en 2:1.<br><br>Dosis pueden ser incrementadas si el estado clínico empeora. | El objetivo principal fue estimar la seguridad, tolerancia y eficacia de caspofungina y L-AmB. Seguridad: se evaluó la tasa de pacientes con 1 o más eventos adversos clínicos o anomalías de laboratorio durante el período de tratamiento y 14 días después. La eficacia se basó en la evaluación del cumplimiento global de 5 criterios: resolución de síntomas, negativización del cultivo, ausencia de infección fúngica sin tratamiento, supervivencia a los 7 días tras finalizar el tratamiento y suspensión del tratamiento debido a eventos adversos. | 5 |
| Mohamed et al. | Prospectivo, Aleatorizado, Controlado, doble ciego. | Treinta y dos recién nacidos con diagnóstico de infección invasiva por Candida, confirmado por LCR, hemocultivo u orina. | Caspofungina (2 mg / kg / día) o amfotericina: desoxicolato de amfotericina B (1 mg / kg / día) por vía IV, durante> 1 h. | Se evaluaron la eficacia y la seguridad.<br>La seguridad y la tolerancia se evaluaron en términos de eventos clínicos y anomalías de laboratorio.<br>La eficacia se evaluó en términos de respuesta en función del cumplimiento global de 5 criterios: resolución de síntomas, negativización del cultivo, ausencia de infección fúngica sin tratamiento, supervivencia a los 7 días tras finalizar el tratamiento y suspensión del tratamiento por efectos adversos. | 5 |
| Caselli et al. | Aleatorizado, controlado, estratificado.<br><br>No doble ciego | Ciento cuatro pacientes pediátricos menores de 18 años, con neutropenia febril tras 4 días de tratamiento antibiótico. | Los pacientes de alto riesgo fueron aleatorizados para recibir tratamiento con B) L-Amb o C) caspofungina.<br>El grupo de bajo riesgo se asignó al azar a A) sin tratamiento, B) L-Amb, C) caspofungina. | La toxicidad del fármaco se evaluó teniendo en cuenta el desarrollo de toxicidad renal o hepática definida en los criterios de exclusión.<br>La eficacia se evaluó en términos de respuesta en función del cumplimiento global de 3 criterios. | 3 |

L-AmB: amfotericina liposomal; CS: fluido cerebroespinal

Datos de eficacia de cada estudio, sus RR individuales y medidas abstractas. (Estudio de Rosanova, 2016)

| Estudio | Caspofungina | | Amfotericina | | RR (IC 95%) | Peso relativo |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Cura | Total | Cura | Total | | |
| Maertens, 2010 | 26 | 56 | 8 | 25 | 1.45 (0.77-2.74) | 0.31 |
| Mohamed, 2012 | 13 | 15 | 5 | 17 | 2.94 (1.37-6.32) | 0.27 |
| Caselli, 2012 | 26 | 31 | 22 | 25 | 0.95 (0.77-1.18) | 0.42 |

RR típico (modelo aleatorio, Der Simonian-Laird): 1,47; Intervalo de confianza [IC] del 95%: 0,78-2,79.
Heterogeneidad: I2: 0,77. RR: riesgo relativo.

Datos de seguridad (nefrotoxicidad) de cada estudio, sus RR individuales y medidas abstractas. (Estudio de Rosanova, 2016)

| Estudio | Caspofungina | | Amfotericina | | RR (IC 95%) | Peso relativo |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Cura | Total | Cura | Total | | |
| Maertens, 2010 | 0 | 15 | 2 | 17 | 0.22 (0.12-4.35) | 0.09 |
| Mohamed, 2012 | 3 | 55 | 2 | 25 | 0.68 (0.12-.82) | 0.24 |
| Caselli, 2012 | 15 | 48 | 7 | 40 | 1.78 (0.80-3.95) | 0.67 |

RR típico (modelo aleatorio, Der Simonian-Laird): 1,47; Intervalo de confianza [IC] del 95%: 0,78-2,79.
Heterogeneidad: I2: 0,77. RR: riesgo relativo.

Las limitaciones de este meta-análisis yacen en la falta de análisis de resultados por subgrupos, por lo que no se puede valorar el efecto combinado de la caspofungina vs amfotericina B solo en pacientes neutropénicos; adicionalmente, en los estudios de Maertens, 2010 y Caselli, 2012 se aprecian resultados contradictorios, pero en ambos casos la medida de comparación de la eficacia y seguridad no presenta diferencia estadística (cruzan por el valor nulo). Cabe resaltar que la comparación de caspofungina vs amfotericina B incluye las formulaciones deoxicolato y liposomal, que no responde a la pregunta clínica en evaluación ya que no se cuenta con la formulación liposomal en el PNUME.

## VII. RESUMEN DE LA EVIDENCIA EN SEGURIDAD

### a. META-ANÁLISIS/REVISIONES SISTEMÁTICAS

Con fines de orden, se han dispuesto los resultados completos de los meta-análisis de Yuan (2012) y Rosanova (2016) en el apartado anterior dado que los estudios abordaban tanto aspectos de eficacia como seguridad.

### b. REPORTES DE REACCIONES ADVERSAS

**LEXICOMP**[29]

Las siguientes reacciones e incidencias adversas a los medicamentos se derivan de la fihca técnica del producto a menos que se especifique lo contrario.

- 10%:
  - Cardiovascular: hipotensión (adultos: 3% a 20%; lactantes, niños y adolescentes: 9%), edema periférico (adultos: 6% a 11%), taquicardia (7% a 11%)
  - Sistema nervioso central: escalofríos (adultos: 9% a 23%; bebés, niños y adolescentes: 13%), dolor de cabeza (9% a 15%)
  - Dermatológico: erupción cutánea (4% a 23%)
  - Gastrointestinal: Diarrea (adultos: 6% a 27%; lactantes, niños y adolescentes: 7%), vómitos (6% a 17%), náuseas (adultos: 5% a 15%; lactantes, niños y adolescentes: 4%)
  - Hematológicos y oncológicos: disminución de la hemoglobina (adultos: 18% a 21%), disminución del hematocrito (adultos: 13% al 18%), disminución del recuento de glóbulos blancos (adultos: 12%), anemia (adultos: 11%)
  - Hepático: aumento de la fosfatasa alcalina sérica (adultos: 9% a 22%), aumento de ALT sérico (adultos: 4% a 18%; lactantes, niños y adolescentes: 5%), aumento de AST sérico (adultos: 6% a 16%; lactantes, niños y adolescentes: 2%), aumento de la bilirrubina sérica (adultos: 5% a 13%)

- 1% a 10%:
  - Cardiovascular: hipertensión (5% a 9%), fibrilación auricular (<5%), bradicardia (<5%), arritmia cardíaca (<5%), edema (<5%), rubor (<5%), infarto de miocardio (<5%)
  - Sistema nervioso central: ansiedad (<5%), confusión (<5%), depresión (<5%), mareos (<5%), somnolencia (<5%), fatiga (<5%), insomnio (<5%), convulsiones (<5%)
  - Dermatológico: eritema (5% a 9%), prurito (lactantes, niños y adolescentes: (6%), lesión cutánea (<5%), urticaria (<5%), úlcera por decúbito (adultos: 3% a 5%)
  - Endocrino y metabólico: hipomagnesemia (adultos: 7%), hiperglucemia (adultos: 6%), hipopotasemia (5% a 6%), hipercalcemia (<5%), hipervolemia (<5%)
  - Gastrointestinal: dolor abdominal (4% a 9%), inflamación de las mucosas (4% a 6%), distensión abdominal (<5%), anorexia (<5%), estreñimiento (<5%), disminución del apetito (<5%), dispepsia (<5%), dolor abdominal superior (<5%)

[29] UpToDate. Lexicomp. Caspofungina: Drug information [Internet]. 2021 [cited 2021 Feb 23]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/caspofungin-drug-information?search=caspofungin lexicomp&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#F146762

- Genitourinario: infección del tracto urinario (<5%), nefrotoxicidad (adultos: 3%; creatinina sérica ≥2 x valor inicial o ≥1 mg / dl en pacientes con creatinina sérica por encima del rango LSN)
- Hematológico y oncológico: trastorno de la coagulación sanguínea (<5%), neutropenia febril (<5%), neutropenia (<5%), petequia (<5%), trombocitopenia (<5%)
- Hepático: Disminución de la albúmina sérica (adultos: 7%), insuficiencia hepática (<5%), hepatomegalia (<5%), hepatotoxicidad (<5%), hiperbilirrubinemia (<5%), ictericia (<5%)
- Infección: sepsis (adultos: 5% a 7%), bacteriemia (<5%)
- Local: infección del catéter (lactantes, niños y adolescentes: 9%), reacción en el lugar de la perfusión (<5%; dolor / prurito / hinchazón)
- Neuromuscular y esquelético: artralgia (<5%), dolor de espalda (<5%), dolor en las extremidades (<5%), temblor (<5%), debilidad (<5%)
- Renales: hematuria (adultos: 10%), aumento del nitrógeno ureico en sangre (adultos: 4% a 9%), insuficiencia renal (<5%)
- Respiratorio: disnea (adultos: 9%), derrame pleural (adultos: 9%), dificultad respiratoria (adultos: ≤8%), estertores (adultos: 7%), epistaxis (<5%), hipoxia (<5%), taquipnea (<5%)
- Local: flebitis localizada (adultos: 18%)
- Renal: aumento de la creatinina sérica (adultos: 3% a 11%)
- Respiratorio: insuficiencia respiratoria (adultos: 2% a 20%), tos (adultos: 6% a 11%), neumonía (adultos: 4% a 11%)
- Varios: reacción relacionada con la infusión (20% a 35%), fiebre (6% a 30%), shock séptico (adultos: 11% a 14%)

- <1%, poscomercialización y/o informes de casos: anafilaxia, eritema multiforme, exfoliación de la piel, necrosis hepática, hepatitis, liberación de histamina (incluyendo hinchazón facial, broncoespasmo, sensación de calor), aumento de gamma-glutamil transferasa, pancreatitis, insuficiencia renal, Síndrome de Stevens-Johnson, hinchazón, necrólisis epidérmica tóxica.

**AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS**[30]

***Reacciones adversas***
Se han notificado reacciones de hipersensibilidad (anafilaxia y reacciones adversas posiblemente mediadas por histamina).
En pacientes con aspergilosis invasora también se han notificado edema pulmonar, síndrome de distrés respiratorio del adulto (SDRA) e infiltrados radiográficos.

***Pacientes adultos***
En estudios clínicos, 1.865 individuos adultos recibieron dosis únicas o múltiples de caspofungina: 564 pacientes neutropénicos con fiebre (estudio de tratamiento empírico), 382 pacientes con candidiasis invasora, 228 pacientes con aspergilosis invasora, 297 pacientes con infecciones localizadas por Candida y 394 individuos incluidos en estudios en Fase I. En el estudio de tratamiento empírico los pacientes habían recibido quimioterapia antineoplásica o se habían sometido a trasplante de células madre hematopoyéticas (incluyendo 39 trasplantes

[30] Agencia española de medicamentos y productos sanitarios. Reddy Pharma Iberia SA. Ficha Técnica Caspofungina. [Internet]. 2017 Aug [cited 2021 Feb 19]. Available from: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/81527/FT_81527.pdf

alógenos). En los estudios participaron pacientes con infecciones por Candida documentadas, la mayoría de los pacientes con infecciones invasoras por Candida tenía enfermedades subyacentes graves (p. ej., neoplasia hematológica o de otro tipo, cirugía mayor reciente, VIH) que requerían múltiples medicaciones concomitantes. Los pacientes en el estudio no comparativo de Aspergillus a menudo tenían enfermedades graves desencadenantes (p. ej., transplantes de médula ósea o de células madre, neoplasia hematológica, tumores sólidos o transplantes de órganos) que requerían múltiples medicaciones concomitantes.

La flebitis fue la reacción adversa local, en el lugar de inyección, frecuentemente notificada en toda la población de pacientes. Otras reacciones locales incluyeron eritema, dolor/sensibilidad a la presión, prurito, supuración y una sensación de ardor.
Las anomalías clínicas y de laboratorio notificadas en todos los pacientes tratados con caspofungina (total 1.780) fueron típicamente leves y rara vez dieron lugar al abandono del medicamento.

Reacciones adversas durante estudios clínicos o posteriores a la comercialización:

Tabla de reacciones adversas

| Sistema de Clasificación de Órganos | Frecuente >1/100 a <1/10 | Poco frecuente >1/1000 a <1/100 | Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles) |
|---|---|---|---|
| Trastornos de la sangre y del sistema linfático | Hemoglobina disminuida, hematocrito disminuido, recuento disminuido de leucocitos | anemia, trombocitopenia, coagulopatía, leucopenia, recuento elevado de eosinófilos, recuento disminuido de plaquetas, recuento plaquetario elevado, recuento disminuido de linfocitos, recuento elevado de leucocitos, recuento disminuido de neutrófilos | |
| Trastorno del metabolismo y de la nutrición | hipopotasemia | sobrecarga de líquido, hipomagnesemia, anorexia, desequilibrio electrolítico, hiperglucemia, hipocalcemia, acidosis metabólica | |
| Trastornos psiquiátricos | | ansiedad, desorientación, insomnio | |
| Trastornos del sistema nervioso | Cefalea | mareo, disgeusia, parestesia, somnolencia, temblor, hipoestesia | |
| Trastornos cardiacos | | palpitaciones, taquicardia, arritmia, fibrilación auricular, insuficiencia cardiaca congestiva | |
| Trastornos oculares | | ictericia ocular, visión borrosa, edema palpebral, lagrimeo aumentado | |
| Trastornos vasculares | flebitis | tromboflebitis, rubefacción, acaloramiento, hipertensión, hipotensión | |
| Trastornos respiratorios, | disnea | congestión nasal, dolor faringolaríngeo, taquipnea, broncoespasmo, tos, disnea | |

| | | | |
|---|---|---|---|
| torácicos y mediastínicos | | paroxística nocturna, hipoxia, estertores, sibilancia | |
| Trastornos gastrointestinales | náusea, diarrea, vómitos | dolor abdominal, dolor en la zona superior del abdomen, boca seca, dispepsia, molestias en el estómago, distensión abdominal, ascitis, estreñimiento, disfagia, flatulencia | |
| Trastornos hepatobiliares | elevación de los valores hepáticos (alanina aminotransferasa, aspartato aminotransferasa fosfatasa alcalina en sangre, bilirrubina conjugada, bilirrubina en sangre) | colestasis, hepatomegalia, hiperbilirrubinemia, ictericia, función hepática anormal, hepatotoxicidad, trastorno hepático, glutamiltransferasa gamma elevada | |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | erupción, prurito, eritema, hiperhidrosis | eritema multiforme, erupción macular, erupción maculopapular, erupción prurítica, urticaria, dermatitis alérgica, prurito generalizado, erupción eritematosa, erupción generalizada, erupción morbiliforme, lesión de la piel | necrolisis epidérmica tóxica y síndrome de Stevens-Johnson |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo | artralgia | dolor de espalda, dolor en una extremidad, dolor óseo, pérdida de fuerza muscular, mialgia | |
| Trastornos renales y urinarios | | fallo renal, insuficiencia renal aguda | |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración | pirexia, escalofrío, prurito en el lugar de perfusión | dolor, dolor en el lugar de entrada de un catéter, fatiga, sensación de frío, sensación de calor, eritema en la zona de perfusión, induración del lugar de perfusión, dolor en el lugar de perfusión, hinchazón en la zona de perfusión, flebitis en la zona de inyección, edema periférico, dolor a la palpación, malestar torácico, dolor torácico, edema de cara, sensación de cambio de la temperatura corporal, induración, extravasación en el lugar de perfusión, irritación en el lugar de perfusión, flebitis en el lugar de perfusión, erupción en el lugar de perfusión, urticaria en el lugar de perfusión, eritema en la zona de inyección, edema de la zona de inyección, dolor en la zona de | |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | | inyección, hinchazón en la zona de inyección, malestar general, edema | |
| Exploraciones complementarias | Potasio disminuido en sangre, albúmina disminuida en sangre | creatinina elevada en sangre, hematíes en orina positivos, proteínas totales disminuidas, presencia de proteína en orina, tiempo prolongado de protrombina, tiempo de protrombina disminuido, sodio disminuido en sangre, sodio elevado en sangre, calcio en sangre disminuido, calcio elevado en sangre, cloruro disminuido en sangre, glucosa elevada en sangre, magnesio disminuido en sangre, fósforo disminuido en sangre, elevación del fósforo en sangre, urea elevada en sangre, tiempo prolongado de tromboplastina parcial activada, bicarbonato disminuido en sangre, cloruro elevado en sangre, potasio elevado en sangre, presión arterial aumentada, ácido úrico disminuido en sangre, presencia de hematuria, auscultación pulmonar anormal, dióxido de carbono disminuido, aumento del nivel del medicamento inmunosupresor, proporción normalizada internacional aumentada, cilindros en orina, leucocitos positivos en orina y pH urinario elevado. | |

Caspofungina también se ha evaluado a dosis de 150 mg al día (hasta durante 51 días) en 100 pacientes adultos. El estudio comparó caspofungina a una dosis de 50 mg al día (después de una dosis de carga de 70 mg el día 1) frente a 150 mg al día en el tratamiento de la candidiasis invasora. En este grupo de pacientes, la seguridad de caspofungina a esta dosis más elevada parecía similar a la observada en pacientes que recibieron la dosis diaria de 50 mg de caspofungina. La proporción de pacientes con reacciones adversas relacionadas con el fármaco grave o que daban lugar a la suspensión de caspofungina fue comparable en los 2 grupos de tratamiento.

***Pacientes pediátricos***

Los datos de 5 estudios clínicos realizados en 171 pacientes pediátricos sugieren que la incidencia global de las experiencias adversas clínicas (26,3 %; IC del 95 % -19,9, 33,6) no es peor que la notificada para adultos tratados con caspofungina (43,1 %; IC del 95 % -40,0, 46,2). Sin embargo, probablemente los pacientes pediátricos tienen un perfil de acontecimientos adversos diferente al de los pacientes adultos. Las experiencias adversas clínicas más frecuentes relacionadas con el fármaco que se notificaron en pacientes pediátricos tratados con caspofungina fueron pirexia (11,7 %), erupción (4,7 %) y cefalea (2,9 %).

Tabla de reacciones adversas

| Sistema de Clasificación de Órganos | Muy frecuente (≥ 1/10) | Frecuente >1/100 a <1/10 |
|---|---|---|
| Trastornos de la sangre y del sistema linfático | | recuento elevado de eosinófilos |
| Trastornos del sistema nervioso | | cefalea |
| Trastornos cardiacos | | taquicardia |
| Trastornos vasculares | | rubefacción, hipotensión |
| Trastornos hepatobiliares | | niveles elevados de enzimas hepáticas (AST, ALT) |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | | erupción, prurito |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración | fiebre | escalofrío, dolor en el lugar de entrada de catéter |
| Exploraciones complementarias | | potasio disminuido, hipomagnesemia, glucosa elevada, fósforo disminuido y fósforo aumentado |

## VIII. RESUMEN DE DISPONIBILIDAD

La caspofungina es un medicamento no incluido en el PNUME[31].

La caspofungina es un medicamento que cuenta con registro sanitario vigente en el país[32].

Para determinar la disponibilidad de la indometacina en el mercado nacional se realizó la búsqueda en la página web del Registro de Productos Farmacéuticos encontrándose disponible en el mercado peruano[33].

## IX. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA DE COSTOS

En la página web del Sistema Nacional de Información de Precios del Observatorio de Productos Farmacéuticos de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas del Ministerio de Salud se encontró registro de precio de caspofungina (Caspopharm 50 mg ®) en el mercado peruano. El precio por unidad en Sector Privado es de S/ 580.00 (quinientos ochenta y 00/100 céntimos)[34].

[31] Ministerio de Salud. Resolución Ministerial N° 1361-2018-MINSA. Documento Técnico: "Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales para el Sector Salud" Perú 2018 [Internet]. Lima: Ministerio de Salud; 2018 [cited 2020 Jan 21]. Available from: http://www.digemid.minsa.gob.pe/UpLoad/UpLoaded/PDF/Normatividad/2018/RM_1361-2018.pdf

[32] Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas del Ministerio de Salud. Registro de Productos Farmacéuticos [Internet]. 2020 [cited 2021 Jan 21. Available from: http://www.digemid.minsa.gob.pe/ProductosFarmaceuticos/principal/pages/Default.aspx

[33] Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas del Ministerio de Salud. Registro de Productos Farmacéuticos. Indometacina: Observatorio Peruano de Productos Farmacéuticos [Internet]. 2020 [cited 2020 Jan 21]. Available from: http://observatorio.digemid.minsa.gob.pe/

[34] Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas del Ministerio de Salud. Registro de Productos Farmacéuticos. caspofungina: Observatorio Peruano de Productos Farmacéuticos [Internet]. 2021 [cited 2021 Feb 23]. Available from: http://observatorio.digemid.minsa.gob.pe/

Adicionalmente, se realizó una búsqueda a través de la aplicación web del SISMED en el departamento de Lima[35], encontrándose el siguiente registro:

| Provincia | Distrito | Código | Establecimiento | Precio |
|---|---|---|---|---|
| Lima | Lima | 06216 | Instituto Nacional de Salud del Niño | S/. 215.00 |
| Lima | San Borja | 16918 | Instituto Nacional de Salud Niño San Borja | S/. 325.00 |

[35] Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas del Ministerio de Salud. Sistema Integrado de Suministro de Medicamentos e Insumos Médico-Quirúrgicos. Consulta sobre disponibilidad de medicamentos [Internet]. 2020 [cited 2021 Feb 8]. Available from: https://appsalud.minsa.gob.pe/consolida/portalsismed/RepPrecioMedicamento.aspx

# X. RESUMEN DEL ESTATUS REGULATORIO

## a. GENCIAS REGULADORAS

| MEDICAMENTO | INDICACIONES APROBADAS | | | |
|---|---|---|---|---|
| | Foods and Drugs Administration [36] | Agencia Europea de Medicamentos - Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [37] | UK Medicines & Healthcare products Regulatory Agency [38] | Australian Government – Department of Health – Therapeutic Goods Administration[39] |
| Caspofungina | El acetato de caspofungina para inyección es un antifúngico equinocandina indicado en adultos y pacientes pediátricos (a partir de los 3 meses de edad) para:<br>• Terapia empírica para presuntas infecciones fúngicas en pacientes febriles y neutropénicos.<br>• Tratamiento de candidemia y las siguientes infecciones por Candida: abscesos intraabdominales, peritonitis e infecciones del espacio pleural.<br>• Tratamiento de la candidiasis esofágica.<br>• Tratamiento de la aspergilosis invasiva en pacientes refractarios o intolerantes a otras terapias. | ● Tratamiento de la candidiasis invasiva en pacientes adultos o pediátricos.<br>● Tratamiento de la aspergilosis invasiva en pacientes adultos o pediátricos que son refractarios o intolerantes a la amfotericina B, formulaciones de lípidos de amfotericina B y/o itraconazol. La resistencia se define como la progresión de la enfermedad o la falta de mejoría después de un mínimo de 7 días de anteriores dosis terapéuticas de terapia antifúngica efectiva.<br>● Tratamiento empírico de infecciones fúngicas (tales como Candida o Aspergillus) en pacientes adultos o pediátricos neutropénicos y con fiebre. | ● Tratamiento de la candidiasis invasiva en pacientes adultos o pediátricos.<br>● Tratamiento de la aspergilosis invasiva en pacientes adultos o pediátricos que son refractarios o intolerantes a las formulaciones lipídicas de amfotericina B de amfotericina B y / o itraconazol. 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 antimicótica eficaz.<br>● Terapia empírica para presuntas infecciones fúngicas (como Candida o Aspergillus) en pacientes adultos o pediátricos febriles, neutropénicos. | Terapia empírica para presuntas infecciones fúngicas en pacientes febriles neutropénicos cuya fiebre no ha respondido a antibióticos de amplio espectro.<br>Tratamiento de:<br>- Candidiasis invasiva, incluida candidemia,<br>- Candidiasis esofágica,<br>- Aspergilosis invasiva en pacientes que son refractarios o intolerantes a otras terapias. |

[36] U.S. Food and Drug Administration (FDA). Caspofungin Acetate for injection. Highlights of prescribing information. [Internet]. 2016 [cited 2021 Feb 19]. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/206110lbl.pdf

[37] Agencia española de medicamentos y productos sanitarios. Reddy Pharma Iberia SA. Ficha Técnica Caspofungina. [Internet]. 2017 Aug [cited 2021 Feb 19]. Available from: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/81527/FT_81527.pdf

[38] UK Electronic Medicines Compendium. FlynnPharma Ltd. Caspofungin 70 mg powder for concentrate for solution for infusion. Summary of Product Characteristics (SmPC) [Internet]. 2018 [cited 2021 Feb 23]. Available from: https://www.medicines.org.uk/emc/product/8956/smpc

[39] Health Direct. Health On The Net. Caspofungin (AN) TM [Internet]. 2021 [cited 2021 Feb 23]. Available from: https://www.healthdirect.gov.au/medicines/brand/amt,909931000168102/caspofungin-an

### b. LISTA MODELO DE MEDICAMENTOS ESENCIALES DE LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD

La caspofungina no se encuentra en la 21ra Lista Modelo de Medicamentos Esenciales, ni en la 7ma Lista Modelo de Medicamentos Esenciales para Niños de la Organización Mundial de la Salud[40,41].

## XI. RESUMEN DE LOS ASPECTOS MÁS SIGNIFICATIVOS

1. El Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI) – ESSALUD solicitó la inclusión de Caspofungina 50-70 mg inyectable endovenoso al Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales para el tratamiento de pacientes adultos o pediátricos neutropénicos con candidiasis invasiva. En la solicitud se reportan 76 casos anuales.
2. Caspofungina es un fármaco antifúngico y el primer miembro de una nueva clase de fármacos denominada equinocandinas. Normalmente se administra por vía intravenosa. Muestra actividad contra las infecciones por Aspergillus y Candida, y actúa inhibiendo el β (1,3) -D-Glucano de la pared celular de los hongos.
3. En los sumarios UptoDate (Enero 2021) y Dynamed (Enero 2019) se considera como alternativa terapéutica el uso de caspofungina en pacientes adultos y pediátricos neutropénicos con candidiasis invasiva. En BMJ Best Practice (Noviembre 2018) solo se especifica el manejo en adultos.
4. Sobre las guías de práctica clínica: el documento "Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America (EE.UU., 2016)", "Treatment options of invasive fungal infections in adults (Suiza, 2006)" consideran como alternativa terapéutica el uso de caspofungina en pacientes adultos neutropénicos con candidemia o candidiasis invasiva. En el caso del documento "Consensus guidelines for the treatment of yeast infections in the haematology, oncology and intensive care setting, 2014 (Australia-Nueva Zelanda, 2014)" refiere recomendación para pacientes adultos y pediátricos, donde se incluye a pacientes neutropénicos.
5. Se encontró una Evaluación de Tecnología Sanitaria publicada el 2008 por la CADTH (Canadá) la cual en su revisión indica que en pacientes con neutropenia febril la caspofungina no parece ser menos efectiva y mejor tolerada que la amfotericina B liposomal; y en concordancia con dos guías clínicas revisadas por el revisor de la ETS, recomienda su uso en pacientes con sepsis grave y shock séptico sobre la base que deben evitarse los agentes nefrotóxicos en esta población de pacientes. Por otro lado, un documento publicado por Scottish Medicines Consortium (Escocia) sobre caspofungina, también del 2008, informa que su uso está aceptado en el Sistema Nacional de Salud de Escocia como tratamiento de candidiasis invasiva en adultos y niños.
6. De los meta-análisis / revisiones sistemáticas sobre eficacia y seguridad:
   - No se encontraron revisiones sistemáticas que comparen la eficacia y seguridad de caspofungina vs amfotericina B u otros agentes antimicóticos, exclusivamente en pacientes adultos o pediátricos con neutropenia y candidiasis invasiva.
   - Yuan X et al (2012), respecto a eficacia clínica, respuesta microbiológica, tasa de recaída, tasa de mortalidad en pacientes adultos, concluye que el grupo de caspofungina fue similar a la del grupo control (amfotericina B liposomal, amfotericina B deoxicolato, micafungina, itraconazol y fluconazol), con menos eventos farmacológicos adversos. No se presenta el análisis de subgrupos de pacientes con o sin neutropenia.
   - Rosanova M et al (2016), evalúo la eficacia y seguridad de la caspofungina en pacientes pediátricos. Dos estudios concluyen que la caspofungina es más eficaz que la amfotericina

[40] World Health Organization. World Health Organization Model List of Essential Medicines for Children, 7th List [Internet]. Geneva; 2019 [cited 2020 Set 28]. Available from: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/325772/WHO-MVP-EMP-IAU-2019.07-eng.pdf?ua=1

[41] World Health Organization. World Health Organization Model List of Essential Medicines, 21st List [Internet]. Geneva; 2019 [cited 2020 Set 28]. Available from: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/325771/WHO-MVP-EMP-IAU-2019.06-eng.pdf?ua=1

y uno que la diferencia es casi nula; los dos estudios en pacientes con neutropenia tienen resultados opuestos, sin embargo, en ambos casos la medida de comparación de eficacia no tiene diferencia estadística concluyente. Respecto a la incidencia de eventos adversos, no mostró resultados heterogéneos. Si bien los estudios comparan caspofungina vs amfotericina B, no se hace una diferencia entre la formulación deoxicolato y liposomal.

7. En los reportes de reacciones adversas, se presenta en más del 10%: hipotensión, edema periférico, taquicardia, escalofríos, dolor de cabeza, diarrea, disminución de hemoglobina y aumento de fosfatasa alcalina sérica.
8. Caspofungina es un medicamento no incluido en el PNUME vigente. Caspofungina no se encuentra en la 21ra Lista Modelo de Medicamentos Esenciales, ni en la 7ma Lista Modelo de Medicamentos Esenciales para Niños de la Organización Mundial de la Salud.
9. Caspofungina 50-70 mg inyectable es un medicamento que cuenta con registro sanitario vigente en el país.

## XII. CONCLUSIÓN

En base a la revisión y análisis de la evidencia científica respecto al medicamento caspofungina 50-70 mg inyectable intravenoso para el tratamiento de pacientes adultos neutropénicos con candidiasis invasiva, el Equipo Técnico acuerda **no incluir** el medicamento en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME).

# ANEXO 01
# DESCRIPCIÓN DE LA ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA SISTEMÁTICA

**Tabla 1. Estrategia de búsqueda para Medline/Pubmed/OVID Cochrane**

| Base de datos | Términos de búsqueda | Resultado | Seleccionados |
|---|---|---|---|
| Medline/Pubmed/OVID Cochrane | Search: Treatment of invasive candidal infections: systematic review and meta-analysis. Filters: Meta-Analysis, Systematic Review<br><br>(("therapeutics"[MeSH Terms] OR "therapeutics"[All Fields] OR "treatments"[All Fields] OR "therapy"[MeSH Subheading] OR "therapy"[All Fields] OR "treatment"[All Fields] OR "treatment s"[All Fields]) AND ("invasibility"[All Fields] OR "invasible"[All Fields] OR "invasion"[All Fields] OR "invasions"[All Fields] OR "invasive"[All Fields] OR "invasively"[All Fields] OR "invasiveness"[All Fields] OR "invasives"[All Fields] OR "invasivity"[All Fields]) AND ("candidiasis"[MeSH Terms] OR "candidiasis"[All Fields] OR ("candidal"[All Fields] AND "infections"[All Fields]) OR "candidal infections"[All Fields]) AND ("systematic review"[Publication Type] OR "systematic reviews as topic"[MeSH Terms] OR "systematic review"[All Fields]) AND ("meta analysis"[Publication Type] OR "meta analysis as topic"[MeSH Terms] OR "meta analysis"[All Fields])) AND (meta-analysis[Filter] OR systematicreview[Filter])<br><br>Translations<br><br>Treatment: "therapeutics"[MeSH Terms] OR "therapeutics"[All Fields] OR "treatments"[All Fields] OR "therapy"[Subheading] OR "therapy"[All Fields] OR "treatment"[All Fields] OR "treatment's"[All Fields]<br><br>invasive: "invasibility"[All Fields] OR "invasible"[All Fields] OR "invasion"[All Fields] OR "invasions"[All Fields] OR "invasive"[All Fields] OR "invasively"[All Fields] OR "invasiveness"[All Fields] OR "invasives"[All Fields] OR "invasivity"[All Fields]<br><br>candidal infections:: "candidiasis"[MeSH Terms] OR "candidiasis"[All Fields] OR ("candidal"[All Fields] AND "infections"[All Fields]) OR "candidal infections"[All Fields]<br><br>systematic review: "systematic review"[Publication Type] .or. "systematic reviews as topic"[MeSH Terms] .or. "systematic review"[All Fields] | 21 | 0 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | meta-analysis.: "meta-analysis"[Publication Type] .or. "meta-analysis as topic"[MeSH Terms] .or. "meta-analysis"[All Fields] | | |
| Medline/Pubmed/OVID Cochrane | Search: caspofungin Filters: Meta-Analysis, Systematic Review, in the last 10 years, Humans, Adult: 19+ years, Young Adult: 19-24 years, Adult: 19-44 years, Middle Aged + Aged: 45+ years, Middle Aged: 45-64 years, Aged: 65+ years, 80 and over: 80+ years<br><br>("caspofungin"[MeSH Terms] OR "caspofungin"[All Fields] OR "caspofungine"[All Fields]) AND ((y_10[Filter]) AND (meta-analysis[Filter] OR systematicreview[Filter]) AND (humans[Filter]) AND (alladult[Filter] OR youngadult[Filter] OR adult[Filter] OR middleagedaged[Filter] OR middleaged[Filter] OR aged[Filter] OR 80andover[Filter]))<br><br>Translations<br><br>caspofungin: "caspofungin"[MeSH Terms] OR "caspofungin"[All Fields] OR "caspofungine"[All Fields] | 7 | 5 |
| Medline/Pubmed/OVID Cochrane | Search: caspofungin AND economic<br><br>("caspofungin"[MeSH Terms] OR "caspofungin"[All Fields] OR "caspofungine"[All Fields]) AND ("economical"[All Fields] OR "economics"[MeSH Terms] OR "economics"[All Fields] OR "economic"[All Fields] OR "economically"[All Fields] OR "economics"[MeSH Subheading] OR "economization"[All Fields] OR "economize"[All Fields] OR "economized"[All Fields] OR "economizes"[All Fields] OR "economizing"[All Fields])<br><br>Translations<br><br>caspofungin: "caspofungin"[MeSH Terms] OR "caspofungin"[All Fields] OR "caspofungine"[All Fields]<br><br>economic: "economical"[All Fields] OR "economics"[MeSH Terms] OR "economics"[All Fields] OR "economic"[All Fields] OR "economically"[All Fields] OR "economics"[Subheading] OR "economization"[All Fields] OR "economize"[All Fields] OR "economized"[All Fields] OR "economizes"[All Fields] OR "economizing"[All Fields] | 85 | |