



PERÚ

Ministerio
de Salud

Viceministerio
de Salud Pública

Dirección General
de Medicamentos,
Insumos y Drogas

EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA

REVISIÓN RÁPIDA N° 04-2021

Caspofungina 50 - 70 mg inyectable
intravenoso

TRATAMIENTO DE ASPERGILOSIS INVASIVA EN
PACIENTES ADULTOS O PEDIÁTRICOS QUE SON
REFRACTARIOS O INTOLERANTES A LA
AMFOTERICINA B Y/O ITRACONAZOL

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

Lima, Marzo 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 aspergilosis invasiva en pacientes adultos o pediátricos que son refractarios o intolerantes a la amfotericina B y/o itraconazol. Evaluación de tecnología sanitaria. Revisión rápida N° 04-2021. Lima, Perú. Marzo 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



PERÚ

Ministerio
de Salud

Dirección General
de Medicamentos, Insumos y Drogas

DECENIO DE LA IGUALDAD DE OPORTUNIDADES PARA
MUJERES Y HOMBRES

"Año de la Universalización de la Salud"



TABLA DE CONTENIDO

I.	ANTECEDENTES	3
II.	DATOS DEL MEDICAMENTO	3
III.	ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN	3
	a. PREGUNTA CLÍNICA	3
	b. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN	4
IV.	INFORMACIÓN QUE SOPORTE LA RELEVANCIA PARA LA SALUD PÚBLICA	4
	5.1. EPIDEMIOLOGÍA	5
	5.2. EPIDEMIOLOGÍA MICROBIANA	5
	5.3. CARGA DE INFECCIONES FÚNGICAS SEVERAS EN AMÉRICA LATINA	6
	5.4. EPIDEMIOLOGÍA EN NIÑOS	8
V.	DESCRIPCIÓN DEL MEDICAMENTO	9
	a. FARMACODINAMIA	9
	b. FARMACOCINÉTICA	10
VI.	TRATAMIENTO	11
	a. SUMARIOS	11
	b. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA	15
	c. EVALUACIONES DE TECNOLOGÍA SANITARIA	23
VII.	RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN EFICACIA/EFFECTIVIDAD	25
	a. META-ANÁLISIS/REVISIONES SISTEMÁTICAS	25
	b. ENSAYOS CLÍNICOS	25
VIII.	RESUMEN DE LA EVIDENCIA EN SEGURIDAD	28
	a. META-ANÁLISIS/REVISIONES SISTEMÁTICAS	28
	b. ENSAYOS CLÍNICOS	28
	c. REPORTES DE REACCIONES ADVERSAS	29
IX.	RESUMEN DE DISPONIBILIDAD	34
X.	RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA DE COSTOS	34



PERÚ

Ministerio
de Salud

Viceministerio
de Salud Pública

Dirección General
de Medicamentos,
Insumos y Drogas

XI. RESUMEN DEL ESTATUS REGULATORIO	35
a. AGENCIAS REGULADORAS	35
b. LISTA MODELO DE MEDICAMENTOS ESENCIALES DE LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD	36
XII. RESUMEN DE LOS ASPECTOS MÁS SIGNIFICATIVOS	36
XIII. CONCLUSIÓN	38



PERÚ

Ministerio
de Salud

Viceministerio
de Salud Pública

Dirección General
de Medicamentos,
Insumos y Drogas



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 aspergilosis invasiva en pacientes adultos o pediátricos que son refractarios o intolerantes a la amfotericina B y/o itraconazol. 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 Sanitario¹:	06 registros sanitarios vigentes
Alternativas en el PNUME²:	Amfotericina B (como deoxicolato sódico) 50 mg INY

III. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN

a. PREGUNTA CLÍNICA

En pacientes adultos o pediátricos neutropénicos con aspergilosis invasiva que son refractarios o intolerantes a la amfotericina B y/o itraconazol, 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 o pediátrico con aspergilosis invasiva* que son refractarios o intolerantes a la amfotericina B y/o itraconazol
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), mejoría radiográfica, biomarcadores séricos o fúngicos Seguridad: Eventos adversos

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



*Diagnóstico confirmado clínico-radiográfico, microbiológico o con biomarcadores séricos o fúngicos

b. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN

Tipos de estudios:

La estrategia de búsqueda sistemática de información científica para el desarrollo del presente informe se realizó siguiendo las recomendaciones de la pirámide jerárquica de la evidencia propuesta por Haynes³ 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 N° 1.

IV. INFORMACIÓN QUE SOPORTE LA RELEVANCIA PARA LA SALUD PÚBLICA ⁴

La aspergilosis invasiva es la infección por hongos más común en hospedadores inmunodeprimidos. Esta infección es causada por *Aspergillus*, un mohó hialino que es ubicuo. La exposición a las conidias de *Aspergillus* es frecuente, pero la enfermedad invasiva es poco común debido al control de la inmunidad del huésped en huéspedes no inmunodeprimidos. Los factores de riesgo más comunes de infección incluyen neutropenia

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 Patterson TF. Treatment and prevention of invasive aspergillosis [Internet]. 2021 [cited 2021 Mar 16]. Available from: <https://www.uptodate.com/>



y uso de glucocorticoides, pero otros factores de riesgo incluyen trasplante de células hematopoyéticas, trasplante de órganos sólidos (en particular trasplante de pulmón), uso de agentes biológicos, enfermedades pulmonares y enfermedades graves. La especie infectante más común es el complejo *Aspergillus fumigatus*, pero otros complejos de especies que son causas comunes de enfermedad incluyen *A. flavus*, *A. terreus* y *A. niger*. Se ha informado que especies menos comunes, como *A. nidulans*, *A. calidoustus*, *A. lentulus* y muchas otras, causan infección en pacientes altamente inmunodeprimidos. Muchas de estas especies inusuales o "crípticas", que a menudo son difíciles de identificar, son clínicamente importantes debido a la susceptibilidad variable a los agentes antifúngicos. El manejo eficaz de la aspergilosis invasiva incluye estrategias para optimizar la prevención, el diagnóstico rápido, el tratamiento antimicótico temprano y, en algunos casos, la inmunomodulación y la cirugía.

5.1. EPIDEMIOLOGÍA

Debido a que las especies de *Aspergillus* son ubicuas, la aspergilosis invasiva (AI) se observa en todas las regiones geográficas, generalmente en huéspedes inmunocomprometidos, como los pacientes con cáncer y trasplantados. En los EE.UU., la incidencia de aspergilosis invasiva se ha mantenido estable a lo largo del tiempo, con una media de 2.4 casos/100,000 pacientes al año. La aspergilosis invasiva se presenta en personas con las siguientes afecciones:

- Trasplante alogénico de células madre (25%)
- Neoplasia maligna hematológica (28%)
- Trasplante de órgano sólido (9%)
- Enfermedad pulmonar (9%)
- SIDA (8%)
- Autotrasplante de células madre (7%)
- Terapia inmunosupresora (6%)
- Otras afecciones subyacentes (6%)
- Huéspedes no comprometidos (2%)

La prevalencia del *aspergillus* resistente a los azoles está aumentando en ciertas partes del mundo, probablemente debido al uso de medicamentos antimicóticos en la agricultura y los plaguicidas.

5.2. EPIDEMIOLOGÍA MICROBIANA⁵

La mayoría de las infecciones invasivas son causadas por miembros del complejo de especies *A. fumigatus*. En un informe de 218 infecciones en 24 centros de trasplante en los Estados Unidos, el 67% fueron causadas por miembros del complejo *A. fumigatus*, seguidos por *A. flavus* (13%), *A. niger* (9%) y *A. terreus*. (7%). Estos datos contrastan con los datos epidemiológicos de una década antes, cuando la gran mayoría de los casos (90%) eran secundarios a la especie *A. fumigatus*, lo que probablemente refleja cambios en la epidemiología microbiana, diferencias basadas en el centro y/o cambios en los métodos de tipificación.

⁵ Kauffman CA. Epidemiology and clinical manifestations of invasive aspergillosis [Internet]. 2021 [cited 2021 Mar 16]. Available from: <https://www.uptodate.com/>



5.3. CARGA DE INFECCIONES FÚNGICAS SEVERAS EN AMÉRICA LATINA⁶

Incluso en los mejores servicios médicos, la aspergilosis invasora pasa desapercibida. Una gran variedad de pacientes está en riesgo, pero la infección ocurre esporádicamente, por lo que los clínicos deben tener una muy buena formación para considerarla. La radiografía de tórax no es útil hasta que la enfermedad es avanzada. Los hemocultivos son siempre negativos y los cultivos respiratorios de baja sensibilidad. La mejor prueba para el diagnóstico es la detección del antígeno, pero con frecuencia produce falsos negativos, especialmente en suero de pacientes no neutropénicos. Sin diagnóstico, la mortalidad es la regla. Las autopsias de pacientes, que han estado en terapia intensiva, indican que es la infección que más frecuentemente pasa desapercibida. El tratamiento con voriconazol es efectivo en alrededor del 70% de los casos.

Global Action Fund for Fungal Infection (GAFFI) ha modelado la probable carga de los grupos de riesgo mejor definidos asumiendo lo siguiente:

1. El riesgo de aspergilosis invasora en pacientes con leucemia mieloide aguda es del 10%, siendo, probablemente, una estimación conservadora (Chen, 2018).
2. La incidencia anual de la leucemia mieloide aguda es de 4,7/100.000 en países de ingresos altos, 3,8 en aquellos con ingresos medios y 2,5 en aquellos con ingresos bajos (UICC, 2014).
3. El número de casos de aspergilosis invasora en otras enfermedades hemato-oncológicas como la aplasia medular y los linfomas, es similar a los de la leucemia mieloide aguda (Perkhofer, 2010; Lortholary, 2011; Chen, 2018).
4. La aspergilosis invasora en pacientes con VIH no se suele diagnosticar antes de la muerte y contribuye al 4% de las mismas.
5. La aspergilosis invasora complica el curso del 2,6% de pacientes con cáncer de pulmón (Yan, 2009).
6. La aspergilosis invasora ocurre entre el 1,3-3,9% de los ingresos hospitalarios en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) (Guinea, 2010; Xu, 2012).
7. La prevalencia de EPOC estadios 2-4 de GOLD y las proporciones anuales de ingreso hospitalario se tomaron de varias fuentes (Menezes, 2005; Buist, 2007; Crawford, 2012; Caballero, 2008; Jaganath, 2015; Echazarret, 2018).

Otros grupos de pacientes también son afectados, especialmente los que padecen enfermedades reumatológicas (4% de riesgo en lupus eritematoso sistémico), pacientes con otros cánceres y neutropenia o que necesitan altas dosis de corticosteroides, en terapia intensiva (riesgo 2-5%), con fallo hepático (4%), con gripe grave (19%), así como trasplantados, especialmente de pulmón. Globalmente las cifras son pequeñas, excepto para los pacientes en terapia intensiva donde un número sustancial desarrolla aspergilosis invasora. Probablemente, en América Latina se diagnostican un mínimo de 68.250 casos de aspergilosis invasora (11/100.000) y si la tasa de hospitalización por EPOC es realmente del 3,9%, el mínimo número de casos sería de 188.000 o 30/100.000. Un brote de gripe grave aumentaría enormemente estas cifras. La estimación más baja para México es consistente con un estudio epidemiológico reciente realizado en 4 hospitales, y escalado a nivel nacional (7.851 casos) (Corzo-León, 2018).

⁶ 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>



Modelización de la aspergilosis invasora (AI) en 4 grupos de riesgo: leucemia y linfoma, cáncer de pulmón, VIH y EPOC

País	Población 2017*	LMA	AI leucemia	VIH muertes por AI	Cáncer pulmón	AI cáncer pulmón	EPOC Gold II-IV	EPOC % ingresos	EPOC ingresos	AI EPOC 1.3%	AI EPOC 3.9%	Estimación baja		Estimación alto	
												AI total	Tasa AI 100.000	AI total	Tasa AI 100.000
Argentina	44,27	2.081	416	68	11.595	301	3.981.760	7,0	278.723	3.623	10.870	4.409	9,96	11.656	26,33
Bolivia	11,05	276	55	24	862	22	765.066	10,0	76.507	995	2.984	1.096	9,92	3.086	27,92
Brasil	209,30	7.953	1.591	600	34.511	897	12.645.044	20,0	2.529.009	32.877	98.631	35.965	17,18	101.719	48,60
Chile	18,05	848	170	52	3.873	101	1.275.274	10,0	127.527	1.658	4.974	1.980	10,97	5.296	29,34
Colombia	49,07	1.865	373	100	5.856	152	1.351.787	14,0	189.250	2.460	7.381	3.085	6,29	8.006	16,32
Costa Rica	4,91	186	37	16	452	12	151.342	10,0	15.134	197	590	261	5,33	655	13,35
Cuba	11,48	436	87	18	6.914	180	1.659.993	10,0	165.999	2.158	6.474	2.443	21,28	6.759	58,88
República Dominicana	10,77	269	54	48	1.379	36	1.502.778	10,0	150.278	1.954	5.861	2.091	19,42	5.999	55,70
Ecuador	16,62	632	126	38	1.135	30	1.152.252	20,0	230.450	2.996	8.988	3.190	19,19	9.181	55,24
El Salvador	6,38	159	32	26	430	11	198.834	10,0	19.883	258	775	328	5,14	845	13,24
Guatemala	16,91	643	129	9	392	10	426.000	10,0	42.600	554	1.661	701	4,15	1.809	10,70
Honduras	9,27	232	46	22	387	10	279.992	10,0	27.999	364	1.092	442	4,77	1.170	12,63
México	129,20	4.910	982	140	7.811	203	3.946.982	10,0	394.698	5.131	15.393	6.456	5,00	16.718	12,94
Nicaragua	6,22	155	31	9	322	8	190.340	10,0	19.034	247	742	296	4,76	791	12,71
Panamá	4,10	193	39	24	442	11	214.713	10,0	21.471	279	837	353	8,62	911	22,23
Paraguay	6,81	259	52	25	766	20	406.136	10,0	40.614	528	1.584	625	9,17	1.681	24,67
Perú	32,17	1.222	244	40	3.210	83	565.612	13,0	73.530	956	2.868	1.324	4,12	3.236	10,06
Uruguay	3,46	162	32	12	1.574	41	250.346	10,0	25.035	325	976	411	11,88	1.062	30,71
Venezuela	31,98	1.215	243	94	4.948	129	1.795.329	10,0	179.533	2.334	7.002	2.799	8,75	7.467	23,35
Total	622	23.697	4.739	1.364	86.859	2.258	32.759.580		4.607.275	59.895	179.684	68.256	10,97	188.045	30,23

*millones



5.4. EPIDEMIOLOGÍA EN NIÑOS ⁷

La epidemiología y tipo de infección fúngica dependerá de la patología subyacente, sin embargo, la clínica es similar a la descrita en la IFI de adultos. La incidencia es variable, dependiendo del tipo de inmunosupresión y factores de riesgo, así como de la existencia de profilaxis y tratamiento empírico específicos. En el neonato y paciente pediátrico de UCI, son excepcionales los hongos filamentosos, mientras que en el niño hemato-oncológico con neutropenia prolongada el riesgo es elevado para *Aspergillus spp.* La mortalidad en este grupo de pacientes es inferior al 20%, sensiblemente inferior a la población adulta.

Aspergillus spp. es el segundo patógeno fúngico más frecuentemente aislado en las IFI de niños hemato-oncológicos, y el primero entre los hongos filamentosos, siendo con mucho *Aspergillus fumigatus* la especie más comúnmente implicada al causar el 80-90% de los casos de aspergilosis invasora (AI), especialmente en los niños con mayor inmunosupresión o neutropenia prolongada y profunda. Las neoplasias que se asocian con mayor frecuencia a IFI son las leucemias, seguidas a gran distancia por los tumores sólidos. *Aspergillus flavus* es también aislado con cierta frecuencia, especialmente en formas de presentación rinosinusal u otomastoidea, mientras que otras especies de *Aspergillus* se encuentran relacionadas con factores ambientales o la presión selectiva de los antifúngicos, como *Aspergillus terreus*, o con las deficiencias inmunitarias primarias del huésped. Así, *Aspergillus nidulans* es encontrado casi exclusivamente en pacientes con enfermedad granulomatosa crónica (EGC). La incidencia de AI y otros hongos filamentosos en oncohematología pediátrica se ha incrementado en la última década, con una incidencia anual acumulada entre el 0.4-2% entre los niños hospitalizados con cáncer. Aunque con menor proporción relativa que en los adultos, *Fusarium spp.* y zigomicetos también pueden ocurrir en el paciente pediátrico, tanto hemato-oncológico, como en inmunodeficiencias primarias o en neonatología. A diferencia del adulto, en el neonato con zigomicosis predominan las formas gastrointestinales y cutáneas. La mortalidad de la AI ha mejorado en los últimos años, pero sigue siendo muy elevada, de manera similar a la observada en la población adulta, situándose en torno al 50%.

Incidencia de la IFI en niños hemato-oncológicos

Enfermedad	Nº pacientes	% IFI	OR (IC 95%)
LLA	261	10	6,1 (1,8-10,0)
LMA	117	9	5,0 (1,9-8,1)
Tumores sólidos	509	3	1,5 (1,2-1,9)
Otros	165	2	1,0
Total	1052	5	

LLA = Leucemia Linfoide Aguda; LMA= Leucemia Mieloide Aguda

Los factores de riesgo de AI son similares a los de los adultos. La neutropenia prolongada y profunda (con recuento de neutrófilos < 500/mm³, durante > 10 días) es considerada el principal factor de riesgo para la AI así como para otros hongos filamentosos. El riesgo es mayor en leucemia linfocítica aguda (LLA), leucemia mieloide aguda (LMA) y trasplante de precursores hematopoyéticos, sobre todo si existe EICH, lo cual es menos frecuente en niños que en adultos. Otras coinfecciones como CMV u otros virus respiratorios también predisponen a IFI, al igual que la colonización respiratoria por *Aspergillus spp.* Al igual que en el adulto, aunque con menor evidencia, en el niño hemato-oncológico es necesario

⁷ Tomás Ramos J, Francisco L, Daoud Z. Infección fúngica invasora en niños: diferencias y homologías con el adulto. Rev Esp Quim [Internet]. 2016 [cited 2021 Mar 24];29(Supl. 1):59–65. Available from: https://seq.es/wp-content/uploads/2015/02/seq_0214-3429_29_sup1_14ramos.pdf



estratificar según el riesgo de IFI. Así se consideran niños con alto riesgo aquellos con una incidencia superior al 10%, e incluyen LMA, LLA de alto riesgo, TPH alogénico y leucemia recurrente. Se consideran de menor riesgo los niños con LLA, linfoma y TPH autólogo.

Necesidad de estratificación de riesgo de IFI en niños

Estratificación por riesgo	Enfermedad subyacente
Alto Riesgo (> 10%)	Leucemia Mieloide Aguda (LMA)
	Leucemia Linfoide Aguda (LLA) de alto riesgo
	Leucemia aguda recurrente
	TPH alogénico
Bajo riesgo (<5%)	Leucemia Linfoide Aguda
	Linfoma no-Hodkin
	TPH autólogo
Esporádico	Tumores sólidos
	Tumores de sistema nervioso central
	Linfoma de Hodkin

V. 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 el β (1,3) -D-Glucano de la pared celular de los hongos⁸.

El acetato de caspofungina para inyección es un antifúngico equinocandina indicado en adultos y pacientes pediátricos (a partir de los 3 meses de edad) para⁹:

- 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.

Código ATC¹⁰: J02AX04 – Antimicóticos de uso sistémico, otros antimicóticos para uso sistémico

a. FARMACODINAMIA¹¹

Mecanismo de acción

⁸ Canadian DrugBank. Caspofungin [Internet]. 2021 [cited 2021 Feb 19]. Available from: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00520>

⁹ 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

¹⁰ 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

¹¹ 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



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. FARMACOCINÉTICA¹²

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 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/m² al día (máximo 70 mg al día), el AUC_{0-24h} de caspofungina en plasma fue comparable por lo general al que se observó en adultos que recibieron caspofungina a

¹² 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



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/m² al día (máximo 70 mg al día), el AUC_{0-24h} 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/m² al día (máximo 70 mg al día), el AUC_{0-24h} 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/m² al día mostraron un AUC_{0-24h} dentro del mismo rango al observado en niños mayores y adultos a las dosis de 50 mg/m² y 50 mg respectivamente, mientras que en un niño de 6 meses recibiendo una dosis de 50 mg/m² el AUC_{0-24h} fue algo superior.
- En recién nacidos y lactantes (<3 meses) que recibieron caspofungina a una dosis de 25 mg/m² al día (que se corresponde a una media de 2,1 mg/kg al día), la concentración máxima de caspofungina (C_{1h}) y la concentración mínima de caspofungina (C_{24h}) 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 C_{1h} fue comparable y la C_{24h} aumentó moderadamente (36%) en estos recién nacidos y lactantes en relación con los adultos.
- Sin embargo, se observó variabilidad tanto en la C_{1h} (Día 4, media geométrica 11,73 µg/mL, intervalo de 2,63 a 22,05 µg/mL) como en la C_{24h} (Día 4, media geométrica 3,55 µg/mL, intervalo de 0,13 a 7,17 µg/mL). No se realizaron mediciones del AUC_{0-24h} 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.

VI. TRATAMIENTO

a. SUMARIOS

■ UPTODATE¹³

Tratamiento y prevención de la aspergilosis

Revisión de literatura actual hasta: Febrero 2021

Última actualización: 18 de Julio 2020

¹³ Patterson TF. Treatment and prevention of invasive aspergillosis [Internet]. 2021 [cited 2021 Mar 16]. Available from: <https://www.uptodate.com>



Enfoque de manejo

El enfoque general del tratamiento está destinado a aplicarse a las diversas manifestaciones clínicas de la aspergilosis invasiva. La manifestación clínica más común de la aspergilosis invasiva es la enfermedad pulmonar, pero otras manifestaciones incluyen infección del sistema nervioso central, rinosinusitis, endocarditis, enfermedad gastrointestinal y otras. El manejo óptimo implica un diagnóstico temprano y definitivo, así como el inicio temprano de la terapia antifúngica. Además de la terapia antifúngica, se debe considerar la cirugía para pacientes con ciertas manifestaciones. La reducción de la inmunosupresión, cuando es posible, es otro componente importante del tratamiento.

Terapia Antifúngica

Elección del régimen

Hay tres clases de agentes antimicóticos disponibles para el tratamiento de la aspergilosis: polienos, azoles y equinocandinas. La terapia adecuada para la aspergilosis depende del estado inmunológico del huésped, la función de los órganos (riñón e hígado) y las terapias anteriores.

Tratamiento inicial

- Para el tratamiento inicial de la aspergilosis invasiva en la mayoría de los pacientes, se recomienda la monoterapia con voriconazol o isavuconazol. Para los pacientes con aspergilosis invasiva grave, utilizamos una terapia combinada con voriconazol y una equinocandina. Sin embargo, algunos expertos prefieren la monoterapia con voriconazol o isavuconazol incluso para estos pacientes.
- Para los pacientes que no toleran el voriconazol debido a reacciones graves, se ha demostrado que el isavuconazol es una alternativa mejor tolerada. Otras opciones incluyen amfotericina B liposomal o complejo lipídico de amfotericina B.
- Si se sospecha una infección invasiva por hongo, pero no se ha establecido el diagnóstico de aspergilosis invasiva, particularmente en aquellos que han recibido recientemente voriconazol u otro azol, se sugiere tratar empíricamente con una formulación lipídica de amfotericina B para proporcionar actividad antifúngica contra ambos azol resistente a *Aspergillus* spp y otros hongos tales como Mucorales.
- Es importante señalar que algunos fármacos, especialmente los azoles, interactúan con los agentes de quimioterapia utilizados en los regímenes de acondicionamiento, aumentando potencialmente las toxicidades (p. ej., neurotoxicidad de la vincristina) o reduciendo la eficacia de ciertos fármacos citotóxicos.
- Es importante considerar la especie de *Aspergillus* al elegir la terapia inicial, ya que la resistencia a los antifúngicos se detecta con una frecuencia creciente y es más probable que ocurra con ciertas especies de *Aspergillus*.

Terapia de rescate

- En pacientes con aspergilosis invasiva progresiva o refractaria y en pacientes en los que la infección ha surgido o progresado a pesar de la profilaxis antifúngica, debe adoptarse un enfoque individualizado que considere la rapidez y gravedad de la infección, así como la epidemiología local de la infección por *Aspergillus*. En estos pacientes, se debe realizar un intento agresivo y rápido de establecer un diagnóstico micológico específico, por lo general con broncoscopia y lavado broncoalveolar o, para lesiones pulmonares periféricas, una biopsia dirigida por tomografía computarizada (TC), si es posible en pacientes con trombocitopenia. La medición de

la concentración sérica de antimicóticos es apropiada para pacientes que reciben terapia con azol y tienen enfermedad refractaria o progresiva. Si se dispone de un aislado, se deben realizar pruebas de susceptibilidad.

- En la mayoría de los casos, la terapia antimicótica debe cambiarse empíricamente a otra clase de fármaco (generalmente a amfotericina B liposomal) en espera de un diagnóstico definitivo. Se puede administrar una terapia combinada con voriconazol u otro azol activo contra el moho como isavuconazol o posaconazol más una equinocandina si se confirma que *Aspergillus* es el patógeno, particularmente si se dispone de resultados de susceptibilidad. Además de la terapia antifúngica, se debe reducir la inmunosupresión, si es posible.
- No utilizar otras combinaciones como la amfotericina B con un triazol, ya que no existen datos clínicos que respalden su uso. En muchos casos de enfermedad progresiva, factores como la enfermedad subyacente incontrolada conducen al fracaso clínico en lugar de a la resistencia o al fracaso de los medicamentos.
- Varios miembros diferentes del complejo de especies de *A. fumigatus* exhiben CIM altas para los azoles (p. ej., *Aspergillus spp* "crípticos" como *A. lentulus* que tardan en formar conidios y a menudo son difíciles de identificar). Además, *A. fumigatus* puede adquirir resistencia a los azoles por mutaciones en el fármaco diana; estos organismos han surgido a nivel mundial, probablemente debido al uso ambiental de fungicidas agrícolas. Estos aislados con frecuencia demuestran resistencia cruzada a todos los azoles y han causado infecciones en pacientes que no habían recibido tratamiento previo con azoles. En pacientes con infección documentada que no responden al tratamiento inicial, se deben realizar pruebas de sensibilidad a los antifúngicos.

Eficacia y Seguridad

Monoterapia

Equinocandinas

Las equinocandinas incluyen caspofungina, micafungina y anidulafungina. La caspofungina ha sido aprobada por la FDA para el tratamiento de la aspergilosis invasiva en pacientes que no pueden tolerar o que son refractarios al tratamiento estándar. Las otras equinocandinas, micafungina y anidulafungina, no están aprobadas por la FDA para el tratamiento de la aspergilosis invasiva. Sin embargo, estos agentes tienen actividad contra *Aspergillus spp*, y se considera que las tres equinocandinas tienen una eficacia equivalente.

Las equinocandinas no deben utilizarse para la monoterapia inicial de la aspergilosis invasiva. En ocasiones, las equinocandinas se utilizan para la terapia inicial y la terapia de rescate, en combinación con otro fármaco antimicótico.

Terapia de combinación

La terapia antifúngica combinada se ha evaluado tanto como terapia inicial y como terapia de rescate en pacientes que no han respondido a su régimen inicial.

Amfotericina B liposomal y una equinocandina: antes de la disponibilidad del voriconazol, existía un interés sustancial en los regímenes de combinación de amfotericina B liposómica y caspofungina para la aspergilosis invasiva. Esta combinación ha mostrado algún beneficio en comparación con la monoterapia con



amfotericina liposomal, pero no se ha estudiado en ensayos aleatorizados ni se ha comparado con regímenes basados en voriconazol.

▪ **DYNAMED¹⁴**

Aspergilosis invasiva

Última actualización: Enero 2019

Manejo

- Terapia antifúngica recomendada con prontitud para pacientes con aspergilosis invasiva y pacientes inmunodeprimidos con diagnóstico probable de aspergilosis invasiva.
 - o La terapia de primera línea es voriconazol 6 mg/kg IV cada 12 horas para 2 dosis, luego 4 mg/kg IV cada 12 horas hasta que mejore (ATS Grado AI; IDSA Grado AI).
 - o Una vez clínicamente estable, transición a voriconazol 200 mg (o 4 mg/kg) por vía oral cada 12 horas durante el resto del tratamiento.
 - o Se recomienda la medición de los niveles séricos de voriconazol (ATS Grado A-II) y puede mejorar la respuesta al tratamiento.
 - o El voriconazol puede mejorar la respuesta y la supervivencia en comparación con la amfotericina B convencional (desoxicolato) en pacientes con aspergilosis invasiva.

- La opción alternativa de tratamiento de primera línea es amfotericina B liposomal 3-5 mg/kg/día IV hasta que mejore (ATS Grado AI; IDSA Grado AI).
 - o cambiar a voriconazol oral (o itraconazol 400-600 mg/día por vía oral) una vez clínicamente estable.
 - o La amfotericina B liposomal parece tan eficaz como la amfotericina B convencional (desoxicolato) con menor toxicidad asociada (ATS Grado A-II)
 - o Los regímenes de rescate para el fracaso de la terapia de primera línea incluyen:
 - caspofungina 70 mg IV el día 1, luego 50 mg/día IV hasta la mejoría, luego transición a voriconazol oral o itraconazol (ATS Grado C-II; IDSA Grado B-II).
 - micafungina 100-150 mg / día IV hasta la mejoría y luego transición a voriconazol oral o itraconazol (ATS Grado C-II IDSA Grado B-II).
 - suspensión de posaconazol 200 mg por vía oral cada 6 horas hasta la mejoría, luego 400 mg por vía oral dos veces al día hasta la resolución (ATS Grado C-III; IDSA Grado B-II).
 - o Las fallas médicas deben ser evaluadas de inmediato por el cirujano torácico para una posible escisión (ATS Grado C-III)

▪ **BESTPRACTICE BMJ¹⁵**

Aspergilosis

Última actualización: Noviembre 2020

Algoritmo de Tratamiento

¹⁴ Prasad P. Invasive Aspergillosis [Internet]. Dynamed. 2019 [cited 2021 Mar 17]. Available from: <https://www.dynamed.com/condition/invasive-aspergillosis>

¹⁵ Ramesh M. Aspergilosis [Internet]. 2020 Nov [cited 2021 Mar 17]. Available from: <https://bestpractice.bmj.com/topics/es-es/425/pdf/425/Aspergilosis.pdf>



- **Sospecha de aspergilosis invasiva**
1ra línea: amfotericina B liposomal o equinocandina
Opciones primarias
 - amfotericina B liposomal: 3-5 mg/kg por vía intravenosa una vez al día
 - amfotericina B en complejo lipídico: 5 mg/kg por vía intravenosa una vez al día
 - micafungina: 100 mg por vía endovenosa una vez al día
 - caspofungina: 70 mg por vía intravenosa el día 1, seguido de 50 mg una vez al día

 - **Agudo**
Aspergilosis invasiva confirmada
1ra línea: Fármacos antimicóticos
Opciones primarias
 - voriconazol: 6 mg/kg por vía intravenosa cada 12 horas el día 1, seguido de 4 mg/kg por vía intravenosa cada 12 horas, puede cambiarse a tratamiento por vía oral tras mejoría clínica; 200 mg por vía oral dos veces al día
 - isavuconazol: 200 mg por vía intravenosa/oral cada 8 horas en un total de 6 dosis como dosis de carga, seguido de 200 mg por vía intravenosa/oral una vez al día (comenzando a las 12-24 horas tras la última dosis de carga)
 - amfotericina B liposomal: 3-5 mg/kg por vía intravenosa una vez al día
Opciones secundarias
 - caspofungina: 70 mg por vía intravenosa el día 1, seguido de 50 mg una vez al día
 - micafungina: 150 mg por vía intravenosa una vez al día
Opciones terciarias
 - caspofungina: 70 mg por vía intravenosa el día 1, seguido de 50 mg una vez al día
 - micafungina: 150 mg por vía intravenosa una vez al día
- Y**
- voriconazol: 6 mg/kg por vía intravenosa cada 12 horas el día 1, seguido de 4 mg/kg por vía intravenosa cada 12 horas, puede cambiarse a tratamiento por vía oral tras mejoría clínica; 200 mg por vía oral dos veces al día
 - amfotericina B liposomal: 3-5 mg/kg por vía intravenosa una vez al día
 - amfotericina B en complejo lipídico: 5 mg/kg por vía intravenosa una vez al día

b. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA

INTERNACIONAL

- **International expert opinion on the management of infection caused by azole-resistant *Aspergillus fumigatus* – 2015¹⁶**

Elección de la terapia antifúngica en regiones con resistencia mínima o nula a los azoles

Se ha demostrado que la caspofungina es eficaz para pacientes con IA, pero las tasas de éxito fueron decepcionantes con resultados del 50% o menos. Un estudio experimental ha demostrado una efectividad comparable de L-AmB contra IA debido a

¹⁶ Verweij PE, Ananda-Rajah M, Andes D, Arendrup MC, Brüggemann RJ, Chowdhary A, et al. International expert opinion on the management of infection caused by azole-resistant *Aspergillus fumigatus*. Drug Resist Updat. 2015 Jul 1;21–22:30–40.



Aspergillus de tipo salvaje y resistente a los azoles, lo que indica que la resistencia a los azoles no disminuye la eficacia de L-AmB. Por lo tanto, para las cepas resistentes a los azoles, hubo un acuerdo unánime en que el tratamiento debe cambiarse a L-AmB, según el paciente y las variables institucionales como el costo.

Drogas	IDSA	ECIL	UK	Italy	Germany	Australia
AmB convencional	D	D	D	D	D	All
L-AmB	AI	BI	AI	BI	All	BI
ABLC		BII		BII	BII	BII
ABCD		D		BIII	D	BIII
Itraconazol		CIII			BII	
Voriconazol	AI	AI	AI	AI	AI	AI
Posaconazol					D	
Caspofungina		CII	AI	BII	BII	BII
Micafungina					BIII	

AmB, amfotericina B; L-AmB, amfotericina B liposomal; ABLC, complejo lipídico de amfotericina B; ABCD, dispersión coloidal de amfotericina B.

Tasa de resistencia debido a mecanismos ambientales de 5% a <10%

Como no se ha realizado ningún estudio clínico comparativo directo entre L-AmB y voriconazol, algunos expertos se refirieron a numerosos informes observacionales posteriores a la comercialización que han indicado que la eficacia de voriconazol en el tratamiento de la AI es un 15-20% mayor que para todos los agentes de amfotericina B y equinocandina.

Aspergilosis del SNC

Se han notificado pocos casos de aspergilosis del SNC debido a Aspergillus resistente a los azoles y la mayoría de los pacientes recibieron una terapia antimicótica combinada. La supervivencia fue uniformemente mala, con la excepción de un solo paciente que recibió una combinación de L-AmB, caspofungina y posaconazol y sobrevivió.

ESTADOS UNIDOS

- Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Aspergillosis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America – 2016¹⁷

Aspergilosis Invasiva

- terapia de rescate
 - considerar la rapidez, gravedad y extensión de la infección, así como las comorbilidades del paciente y la posible aparición de un nuevo patógeno para desarrollar un enfoque individualizado para la terapia de rescate en pacientes con aspergilosis invasiva progresiva o refractaria (recomendación fuerte de la IDSA, evidencia de baja calidad)
 - las estrategias para la terapia de rescate incluyen:

¹⁷ Patterson TF, Thompson GR, Denning DW, Fishman JA, Hadley S, Herbrecht R, et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of aspergillosis: 2016 update by the infectious diseases society of America [Internet]. Vol. 63, Clinical Infectious Diseases. Oxford University Press; 2016 [cited 2021 Mar 17]. p. e1–60. Available from: <https://academic.oup.com/cid/article/63/4/e1/2595039>

- cambiar la clase de fármaco antimicótico dada
- reducir o eliminar la inmunosupresión subyacente, cuando sea posible
- resección quirúrgica de lesiones necróticas
- o en pacientes que requieran terapia de rescate, considerar la adición de otro agente antimicótico al régimen primario o la transición a una terapia combinada con fármacos antimicóticos de clases diferentes a las utilizadas en el régimen inicial (recomendación débil de la IDSA, evidencia de calidad moderada)
- o en pacientes que requieran terapia de rescate debido a eventos adversos atribuibles al régimen primario, seleccione el régimen de rescate de una clase diferente de fármacos antimicóticos que el régimen inicial, o elija un agente alternativo con un perfil de efectos secundarios que no se superponga
- o Los regímenes de rescate recomendados incluyen:
 - complejo lipídico de amfotericina B 5 mg / kg IV al día
 - caspofungina 70 mg IV durante el primer día, luego 50 mg IV al día a partir de entonces
 - micafungina 100-150 mg IV al día
 - posaconazol, administrado como cualquiera de
 - suspensión oral: 200 mg por vía oral cada 8 horas
 - tableta: 300 mg por vía oral dos veces al día para 2 dosis, luego 300 mg al día a partir de entonces
 - suspensión de itraconazol 200 mg por vía oral cada 12 horas
- o Las consideraciones adicionales con triazoles para el régimen de rescate incluyen régimen previo, factores del huésped, consideraciones farmacocinéticas y potencial de resistencia en el organismo infectante (recomendación fuerte de la IDSA, evidencia de calidad moderada)
- tratamiento de infecciones irruptivas
 - o adoptar un enfoque individualizado en pacientes con aspergilosis irruptiva (recomendación débil de la IDSA, evidencia de calidad moderada), con consideración de:
 - broncoscopia o biopsia guiada por TC para establecer un diagnóstico específico
 - documentación de los niveles séricos de azol, si está disponible
 - reducción de la inmunosupresión subyacente cuando sea posible
 - pruebas de susceptibilidad de los aislados recuperados
 - o considerar la transición a una clase de fármaco alternativa en casos de infección intercurrente sospechada o documentada en pacientes que reciben profilaxis con azoles activos contra el moho o terapia supresora empírica (recomendación débil de la IDSA, evidencia de baja calidad)
 - o administrar profilaxis secundaria a pacientes con IPA tratada con éxito que requieran inmunosupresión posterior (recomendación fuerte de la IDSA, evidencia de calidad moderada)

Otros sitios de aspergilosis invasiva

- aspergilosis del sistema nervioso central
 - o administrar voriconazol como terapia primaria (recomendación fuerte de IDSA, evidencia de calidad moderada)



- o reservar amfotericina B lipídica para pacientes intolerantes al voriconazol o casos refractarios al tratamiento con voriconazol (recomendación fuerte de la IDSA, evidencia de calidad moderada)
- Endoftalmitis por *Aspergillus*, proporcione ambos (recomendación fuerte de IDSA, evidencia de calidad débil)
 - o voriconazol oral o intravenoso, más
 - o instilación intravítrea de voriconazol o desoxicolato de amfotericina B
- sinusitis invasiva por *Aspergillus* (recomendación fuerte de IDSA, evidencia de calidad moderada)
 - o realizar un desbridamiento quirúrgico y administrar
 - voriconazol sistémico
 - formulación de lípidos sistémicos de amfotericina B
 - o considerar el agrandamiento de la ostomía quirúrgica para mejorar el drenaje y prevenir la recurrencia
- Endocarditis, pericarditis y miocarditis por *Aspergillus*
 - o para la endocarditis, proporcionar una intervención quirúrgica temprana con terapia antifúngica para reducir el riesgo de complicaciones embólicas y descompensación valvular (recomendación fuerte de la IDSA, evidencia de calidad moderada)
 - o El régimen antimicótico inicial debe ser voriconazol o una formulación lipídica de amfotericina B (recomendación fuerte de la IDSA, evidencia de baja calidad)
 - o en pacientes sometidos a reemplazo quirúrgico de la válvula infectada, considere la posibilidad de un tratamiento antimicótico de por vida (recomendación fuerte de la IDSA, evidencia de baja calidad)
- La osteomielitis por *Aspergillus* y la artritis séptica deben tratarse con intervención quirúrgica (cuando sea posible) y voriconazol (recomendación fuerte de la IDSA, evidencia de calidad moderada)
- aspergilosis cutánea
 - o tratar las lesiones cutáneas con voriconazol y realizar un examen completo para detectar el foco primario de infección (recomendación fuerte de la IDSA, evidencia de baja calidad)
 - o realizar desbridamiento quirúrgico además de la terapia antifúngica en pacientes con aspergilosis en quemaduras u otras heridas masivas de tejidos blandos (recomendación fuerte de la IDSA, evidencia de calidad moderada)
- La peritonitis por *aspergillus* debe tratarse con voriconazol sistémico y la pronta extracción del catéter de diálisis peritoneal (recomendación fuerte de la IDSA, evidencia de baja calidad)
- aspergilosis esofágica, gastrointestinal y hepática
 - o proporcionar voriconazol y obtener una consulta quirúrgica para intentar la prevención de una posible hemorragia, perforación, obstrucción o infarto (recomendación débil de la IDSA, evidencia de baja calidad)
 - o para la aspergilosis hepática, administre voriconazol o una formulación lipídica de amfotericina B como terapia primaria (recomendación débil de la IDSA, evidencia de baja calidad)
 - o considerar la intervención quirúrgica para la obstrucción biliar extrahepática o perihepática, o las lesiones localizadas que no responden al tratamiento antifúngico (recomendación débil de la IDSA, evidencia de baja calidad)
- aspergilosis renal



- o combinar la terapia antifúngica y el manejo urológico
- o en pacientes con obstrucción de uno o ambos uréteres, realizar la descompresión si es posible y administrar la instilación local de amfotericina B desoxicolato
- o tratar la enfermedad del parénquima con voriconazol (recomendación débil de la IDSA, evidencia de baja calidad)
- La aspergilosis invasiva del oído debe tratarse con voriconazol sistémico prolongado, generalmente junto con cirugía (recomendación fuerte de la IDSA, evidencia de baja calidad)
- para la queratitis por *Aspergillus*, administre natamicina al 5% en suspensión oftálmica tópica o voriconazol tópico (recomendación fuerte de la IDSA, evidencia de calidad moderada)

Otras consideraciones

- en pacientes pediátricos con aspergilosis, proporcionar las mismas terapias recomendadas que en pacientes adultos, teniendo en cuenta la necesidad de diferentes dosis de antifúngicos (se desconoce la dosificación pediátrica de algunos antifúngicos) (recomendación fuerte de la IDSA, evidencia de alta calidad).

American Thoracic Society Documents

- **An Official American Thoracic Society Statement: Treatment of Fungal Infection in Adult Pulmonary and Critical Care Patients – 2010¹⁸**

Equinocandinas

- para pacientes inmunodeprimidos con aspergilosis pulmonar invasiva, dé 1 de las siguientes opciones de tratamiento
 - o voriconazol 6 mg/kg IV cada 12 horas para 2 dosis, luego 4 mg/kg IV cada 12 horas hasta la mejoría, seguido de voriconazol 200 mg por vía oral cada 12 horas (la alternativa es itraconazol 400-600 mg/día por vía oral) hasta la resolución de los síntomas y hallazgo radiológico (grado AI ATS)
 - o amfotericina B liposomal 3-5 mg/kg/día IV hasta la mejoría seguida de voriconazol 200 mg por vía oral cada 12 horas (la alternativa es itraconazol 400-600 mg/día por vía oral) hasta la resolución de los síntomas y el hallazgo radiológico (ATS Grado AI)
- para los pacientes con aspergilosis pulmonar invasiva que fracasan en la terapia de primera línea, administre uno de los siguientes para la terapia de rescate
 - o caspofungina 70 mg IV el día 1, luego 50 mg/día IV hasta la mejoría, seguido de voriconazol 200 mg por vía oral cada 12 horas o itraconazol 400-600 mg/día por vía oral hasta la resolución de la enfermedad (ATS Grado C-II)
 - o micafungina 100-150 mg/día IV hasta la mejoría seguida de voriconazol 200 mg por vía oral cada 12 horas o itraconazol 400-600 mg/día por vía oral hasta la resolución de la enfermedad (ATS Grado C-II)

¹⁸ Limper AH, Knox KS, Sarosi GA, Ampel NM, Bennett JE, Catanzaro A, et al. American Thoracic Society Documents An Official American Thoracic Society Statement: Treatment of Fungal Infections in Adult Pulmonary and Critical Care Patients. 2010 [cited 2021 Feb 15]; Available from: www.atsjournals.org



- o suspensión de posaconazol 200 mg por vía oral 4 veces al día inicialmente, luego 400 mg por vía oral dos veces al día después de la estabilización de la enfermedad (ATS Grado C-III)
- Deben usarse formulaciones lipídicas de amfotericina B (en lugar de desoxicolato de amfotericina B) para reducir la toxicidad renal en pacientes con insuficiencia renal o en pacientes que toman múltiples fármacos nefrotóxicos (ATS Grado A-II)

EUROPA

- **Diagnosis and management of Aspergillus diseases: executive summary of the 2017 ESCMID-ECMM-ERS guideline – 2018¹⁹**

Consideraciones especiales en niños

- Los principios generales de manejo de la AI son consistentes con los de los adultos e incluyen el inicio rápido de la terapia antifúngica, el control de las condiciones predisponentes (por ejemplo, reducción o interrupción de glucocorticosteroides en pacientes inmunosuprimidos, administración de factores estimulantes de colonias en pacientes neutropénicos) e intervenciones quirúrgicas en caso por caso utilizando un enfoque multidisciplinario.
- Se recomienda voriconazol como el primer fármaco para tratar la IA en todos los niños excepto en los recién nacidos (AII). La amfotericina B liposomal es la primera opción para los recién nacidos (AIII) y puede reemplazar al voriconazol como tratamiento de primera línea en áreas o instituciones con una alta prevalencia de *A. fumigatus* resistente a los azoles. En el diagnóstico de aspergilosis pulmonar invasiva, se requiere una evaluación exhaustiva de otros sitios de infección y debe incluir el SNC. La duración óptima de la terapia está determinada por la resolución de todos los signos y síntomas y la reversión del déficit subyacente en las defensas del huésped.
- Si se utiliza una estrategia (empírica) impulsada por la fiebre en pacientes pediátricos hematológicos de riesgo, se recomienda caspofungina o amfotericina liposomal B hasta la resolución de la fiebre y la neutropenia. Las recomendaciones de tratamiento para una estrategia basada en el diagnóstico (preventiva) corresponden a las realizadas para el tratamiento dirigido.

Tratamiento de enfermedad refractaria

Intervención	SoR	QoE	Comentario
Cambiar a otra clase de droga	A	III	Ningún estudio prospectivo demostró la superioridad de la terapia combinada sobre la monoterapia.
Cualquier combinación	C	III	
Voriconazol	A	II	

¹⁹ Ullmann A, Aguado J, Arikan-Akdagli S. Diagnosis and management of Aspergillus diseases: executive summary of the 2017 ESCMID-ECMM-ERS guideline. Clin Microbiol Infect [Internet]. 2018 [cited 2021 Mar 17];24:e1–38. Available from: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S1198743X1830051X?token=B05C62AF8ECDE33495E0FB544ED4734865D735100DE810E75FD4B7320A9EF2884F5FEE07C5E1C1240F6FEF0CF71824D4>



L-AmB 3-5 mg/kg	B	II	La mayoría votó por BII otros por AII Muy pocos datos en caso de fallo de voriconazol/posaconazol
ABL C 5mg/kg	C	II	
Caspofungina 70 mg una vez al día, seguido por 50 mg una vez al día (si peso corporal <80 kg)	B	II	
Micafungina 75-200 mg una vez al día	C	II	
Posaconazol 200 mg cuatro veces al día o 400 mg dos veces en suspensión o comprimido de 300 mg dos veces al día el día 1, seguido de 300 mg una vez al día	B	II	
Itraconazol	D	III	
Itraconazol formula oral	C	II	

Abreviaturas: ABL C, complejo lipídico de amfotericina B; bid, dos veces al día; IV, intravenoso; L-AmB, amfotericina B liposomal; qd, una vez al día; qid, cuatro veces al día; QoE, calidad de la evidencia; SoR, fuerza de recomendación; TDM, monitorización de fármacos terapéuticos

- **Fourth European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL-4): guidelines for diagnosis, prevention, and treatment of invasive fungal diseases in paediatric patients with cancer or allogeneic haemopoietic stem-cell transplantation–2014²⁰**

Recomendaciones de tratamiento para las infecciones invasivas por Aspergillus

- El tratamiento de segunda línea se refiere al tratamiento antifúngico en pacientes que no responden o aquellos que son intolerantes a el tratamiento inicial. Aunque no se investigó formalmente, se podría considerar un cambio de clase cuando se cambie la quimioterapia antimicótica por enfermedad refractaria (sin clasificación).
- Las opciones para el tratamiento de segunda línea incluyen amfotericina B liposomal en pacientes sin tratamiento previo de amfotericina B (B-I) y

²⁰ Groll AH, Castagnola E, Cesaro S, Dalle JH, Engelhard D, Hope W, et al. Fourth European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL-4): guidelines for diagnosis, prevention, and treatment of invasive fungal diseases in paediatric patients with cancer or allogeneic haemopoietic stem-cell transplantation. Lancet Oncol. 2014 Jul;15(8):e327-40. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70017-8. PMID: 24988936.

voriconazol más TDM en pacientes no tratados previamente con voriconazol (A-I; restringido a niños ≥ 2 años), respectivamente.

- Otras opciones aprobadas en pacientes pediátricos incluyen caspofungina (A-II) y complejo lipídico de amfotericina B (B-II). Existen pocos datos sobre la terapia de combinación con voriconazol o un producto de amfotericina B más una equinocandina para el tratamiento de rescate; por lo tanto, no se pueden hacer recomendaciones sólidas (C-II).

Tratamiento de segunda línea para Aspergilosis invasiva

Aspergilosis invasiva (segunda línea)		
Voriconazol	Niños de 2 a <12 años o de 12 a 14 años y peso <50 kg: 8 mg/kg (día 1, 9 mg/kg) dos veces al día por vía intravenosa o 9 mg/kg dos veces al día por vía oral; niños edad ≥ 15 años o 12-14 años y peso ≥ 50 kg: 4 mg / kg (día 1, 6 mg/kg) dos veces al día por vía intravenosa o 200 mg dos veces al día por vía oral más TDM (A-I)	Opción de segunda línea para pacientes sin voriconazol; no aprobado en pacientes <2 años; se sugiere TDM; dosificación objetivo: concentración mínima 1.0– 5.0 mg/L; inferencia para eficacia de un ensayo pivotal de primera línea de fase 3 y un ensayo de segunda línea de fase 2
Amfotericina B liposomal	3 mg/kg por día por vía intravenosa en una dosis (B-I)	Opción de segunda línea para pacientes que no responden o no toleran el voriconazol; inferencia de la eficacia del ensayo fundamental de fase 3 de primera línea.
Caspofungina	50 mg/m ² por día (día 1, 70 mg/m ²) por vía intravenosa en una dosis (A-II)	Eficacia demostrada en el ensayo pivotal de fase 2; aprobado para terapia de segunda línea tanto en niños como en adultos
Amfotericina B complejo lipídico	5 mg/kg por día por vía intravenosa en una dosis (B-II)	Experiencia sólida de segunda línea basada en datos obtenidos a través de estudios clínicos de fase 2 e intravenosos

AUSTRALIA-NUEVA ZELANDA

- **Consensus guidelines for the treatment of invasive mould infections in haematological malignancy and haemopoietic stem cell transplantation – 2014²¹**

Las pautas de tratamiento que se presentan aquí representan una actualización de las pautas de consenso anteriores publicadas en 2008. Las recomendaciones actuales se extienden sobre las pautas anteriores al considerar la base de evidencia para

²¹ Blyth CC, Gilroy NM, Guy SD, Chambers ST, Cheong EY, Gottlieb T, et al. Consensus guidelines for the treatment of invasive mould infections in haematological malignancy and haemopoietic stem cell transplantation, 2014. Intern Med J [Internet]. 2014 Dec 1 [cited 2021 Mar 18];44(12b):1333–49. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/imj.12598>

poblaciones tanto adultas como pediátricas. Sin embargo, cabe señalar que sigue habiendo escasez de datos específicos para el entorno pediátrico; las recomendaciones proporcionadas aquí para adultos deben ser aplicadas con cautela a los niños por pediatras familiarizados con la literatura.

Las recomendaciones proporcionadas aquí deben usarse junto con las pautas de consenso adjuntas para la profilaxis antifúngica, el diagnóstico y la monitorización de fármacos terapéuticos. La dosificación recomendada para adultos y niños de los agentes antifúngicos a los que se hace referencia a lo largo de estas pautas se muestra en la siguiente tabla:

Dosis recomendada para el tratamiento antifúngico de las infecciones invasivas por hongo en pacientes adultos y pediátricos

Equinocandinas		
Caspofungina	Dosis de carga de 70 mg y luego 50 mg IV, al día	Dosis de carga de 70 mg/m ² y luego 50 mg/m ² IV, diaria
Anidulafungina	200 mg IV como dosis de carga única y luego 100 mg IV, al día	3 mg/kg IV como dosis de carga única y luego 1,5 mg/kg IV, diariamente
Micafungina	100-150 mg IV, diarios	2 a 4 mg/kg IV, diarios

Terapia de rescate para IA

Las opciones para la terapia de rescate incluyen formulaciones lipídicas de amfotericina B, caspofungina y posaconazol. Se observó un resultado exitoso en el 42% de los pacientes con IA resistente o intolerante a la amfotericina B o itraconazol, a quienes se les prescribió 800 mg diarios de posaconazol. También se observó una respuesta favorable en el 45% de los adultos con IA refractaria o intolerante a la amfotericina B o itraconazol, a quienes luego se les prescribió caspofungina. Los datos limitados sugieren que ciertas combinaciones de agentes antifúngicos pueden proporcionar un beneficio adicional. En un estudio retrospectivo de un solo centro de 31 pacientes con TCMH con IA probada o probable refractaria al tratamiento primario, se observaron respuestas favorables en el 77% de los pacientes que recibieron una combinación de posaconazol y caspofungina. Por el contrario, otro estudio retrospectivo de pacientes con neoplasias hematológicas y IA probada o probable refractaria al tratamiento primario demostró que una combinación de L-AmB y una equinocandina (21% de respuesta) no ofrecía ninguna ventaja sobre las equinocandinas solas (28%) o L-AmB solo (9%) cuando se consideraron todos los criterios de valoración del estudio.

c. EVALUACIONES DE TECNOLOGÍA SANITARIA

- **Ministerio de Salud de la Ciudad de Buenos Aires – Argentina, 2016²²**
Utilidad de amfotericina B y Caspofungina en Micosis Invasiva

Caspofungina

²² Ministerio de Salud de la Ciudad de Buenos Aires. Dirección General Coordinación T y F en S. Utilidad de amfotericina B y caspofungina en micosis invasivas [Internet]. 2016 [cited 2021 Mar 19]. p. 1–29. Available from: <https://docs.bvsalud.org/biblioref/2018/05/883973/utilidad-de-amfotericina-b-y-caspofungina-en-micosis-invasivas.pdf>



La caspofungina ha mostrado ser efectiva en la candidiasis esofágica y candidiasis invasiva, como tratamiento de la aspergilosis y como tratamiento empírico de pacientes adultos con neutropenia y fiebre. Es importante destacar que presenta poco potencial de resistencia. Su aparente baja toxicidad y falta de interacciones convierten la caspofungina en una alternativa útil para la profilaxis y el tratamiento de infecciones fúngicas. A pesar de haber sido aprobada por la FDA para su uso en niños mayores de 3 meses, la experiencia en pediatría es aún escasa. Está aprobada por disposición de ANMAT 0236/12 para las siguientes indicaciones:

- Tratamiento empírico para infecciones fúngicas presuntas en pacientes neutropénicos con cuadros febriles.
- Candidemia y las siguientes infecciones por *Candida*: abscesos intra-abdominales, peritonitis e infecciones del espacio pleural.
- Tratamiento de la candidiasis esofágica
- Tratamiento de la aspergilosis invasiva refractarios o intolerantes a otras terapias (por ej. Antotericina B, formulaciones lipídicas de amfotericina B, itraconazol).

Aspergilosis

- La Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas (IDSA) y el CDC recomiendan: Triazoles como los agentes preferidos para el tratamiento y prevención de aspergilosis invasiva en la mayoría de los pacientes.
 - En pacientes que requieren tratamiento para aspergilosis basado en triazoles o profilaxis prolongada con triazoles o que reciban otras terapias que puedan tener interacciones medicamentosas con triazoles, IDSA recomienda monitorear la concentración en sangre de itraconazol, voriconazole y posaconazol y de drogas con las que puedan tener interacciones como ciclosporina, tacrolimus y sirolimus para optimizar la eficacia terapéutica y disminuir la toxicidad asociada.
 - La amfotericina B desoxicolato y sus derivados lipídicos son opciones apropiadas cuando el voriconazol no puede ser utilizado, tanto para la terapia inicial como para tratamiento de rescate en pacientes que no respondieron a otros tratamientos anti-aspergillus. Si bien la amfotericina B desoxicolato se presenta como una alternativa microbiológicamente activa, la toxicidad propia de esta formulación limita su utilidad. Al respecto, la Infectious Diseases Society of America sugiere que, dado el perfil de toxicidad de la amfotericina B desoxicolato, su uso debería quedar reservado a escenarios de recursos económicos limitados en los cuales no hay alternativas disponibles.
 - Las equinocandinas son alternativas de rescate para el tratamiento de la aspergilosis invasiva, aunque no recomiendan su uso de rutina como primera línea de tratamiento y en general tampoco como monoterapia.
 - En pacientes pediátricos se recomiendan los mismos esquemas ajustando la dosis según corresponda.
- **Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria - 2004²³**
Caspofungin usefulness in mycotic infections

La caspofungina parece tener la misma eficacia que la amfotericina B para el tratamiento de la micosis invasiva causada por *Candida* y *Aspergillus* en pacientes

²³ Glujovsky D, Augustovski F, García MArti S, Pichon Riviere A. Caspofungin usefulness in mycotic infections [Internet]. 2004 [cited 2021 Mar 19]. p. 1. Available from: <https://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/ShowRecord.asp?AccessionNumber=32005000653&UserID=0>



adultos inmunodeprimidos; pero con un mejor perfil de efectos secundarios. Sin embargo, el elevado coste de este fármaco en comparación con la amfotericina B, teniendo en cuenta su eficacia comparable, puede ser un factor limitante para su uso en estas indicaciones. Puede ser una opción válida para aquellas situaciones en las que se piensa como una alternativa a la amfotericina B liposomal, debido a su similar efectividad, menores efectos secundarios y menores costos. En casos de micosis sistémicas refractarias a otros medicamentos antimicóticos, la caspofungina puede ser la única alternativa terapéutica.

▪ **Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment – 2001²⁴
Emerging Drug List. Caspofungin acetate**

La aspergilosis invasiva es una enfermedad problemática de tratar, sobre todo porque la mayoría de los pacientes tienen algún grado de inmunosupresión. Se requiere un manejo temprano y agresivo con medicación antimicótica para minimizar la morbilidad y la mortalidad. La caspofungina está actualmente indicada para pacientes refractarios o intolerantes al tratamiento estándar, y sirve como una vía terapéutica alternativa donde las opciones son actualmente limitadas. En este momento, los datos publicados son escasos; se requieren ensayos clínicos, publicados en su totalidad, para evaluar los verdaderos beneficios y el papel de este medicamento. La evidencia hasta la fecha alude a un perfil de efectos adversos diferente del estándar de oro de amfotericina B (es decir, nefrotoxicidad versus hepatotoxicidad).

VII. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN EFICACIA/EFFECTIVIDAD

a. META-ANÁLISIS/REVISIONES SISTEMÁTICAS

No se encontraron revisiones sistemáticas que aborden la eficacia de caspofungina en el tratamiento de aspergilosis invasiva en pacientes adultos o pediátricos que son refractarios o intolerantes a la amfotericina B y/o itraconazol.

El meta-análisis de Bongomin et al. (2020)²⁵ compara las formulaciones de equinocandinas y amfotericina B en el tratamiento de la aspergilosis invasiva, pero no hace un análisis del tratamiento de segunda línea, y los resultados de las equinocandinas reflejan más el efecto de micafungina que caspofungina por la poca cantidad de pacientes expuestos a este tratamiento.

Los estudios de Yuan X et al (2012) y Ryan DM et al (2011) consideran pacientes con infecciones fúngicas invasivas, predominantemente candidemia, tampoco especifican el tratamiento en el escenario de refractariedad a amfotericina B o itraconazol.

b. ENSAYOS CLÍNICOS

No se encontraron ensayos clínicos aleatorizados y controlados que evalúen la eficacia de caspofungina en el tratamiento de aspergilosis invasiva en pacientes

²⁴ Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment. Emerging Drug List. Caspofungin acetate (Candicas ®) [Internet]. 2001 [cited 2021 Mar 19]. Available from: https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/108_No17_caspofungin_edrug_e.pdf

²⁵ Bongomin F, Asio LG, Olum R, Denning DW. Intravenous therapy for chronic pulmonary aspergillosis: A systematic review and meta-analysis [Internet]. Vol. 63, Mycoses. Blackwell Publishing Ltd; 2020 [cited 2021 Mar 23]. p. 921–7. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/myc.13131>

adultos o pediátricos que son refractarios o intolerantes a la amfotericina B y/o itraconazol. Se presenta ensayos clínicos de menor calidad metodológica:

▪ **Maertens et al (2004)²⁶**

El objetivo fue evaluar la eficacia y seguridad de caspofungina en el tratamiento de aspergilosis invasiva en pacientes que fueron refractarios o intolerantes a amfotericina B, formulación liposomal o deoxicolato, o triazoles.

El estudio fue de etiqueta abierta, multicéntrico, no comparativo; la refractariedad se definió como la demostración de la progresión de la enfermedad o la imposibilidad de mejorar clínicamente a pesar de recibir al menos 7 días de tratamiento estándar. El tratamiento estándar incluía amfotericina B, formulaciones lipídicas o deoxicolato, o itraconazol. Se enrolaron 90 pacientes, 83 de ellos tuvieron evidencia confirmada de IA y datos de respuesta al tratamiento. El 69.9% fueron de sexo masculino, el 94% de raza blanca, la mediana de la edad fue 51 años, solo hubo 1 paciente pediátrico.

Distribución de los pacientes con aspergilosis invasiva, por tipo y duración del tratamiento antifúngico previo

Previous antifungal therapy	No. (%) of patients, by response to therapy	
	Refractory ^a (n = 71)	Intolerant (n = 12)
Type		
Amphotericin B deoxycholate	14 (19.7)	6 (50.0)
Lipid formulation of amphotericin B (any preparation)	20 (28.2)	3 (25.0)
Itraconazole	14 (19.7)	1 (8.3)
Voriconazole	1 (1.4)	0
>1 Antifungal drug	22 (31.0)	2 (16.7)
Duration, days		
≤14	24 (33.8)	10 (83.3)
15–21	12 (16.9)	0
22–28	3 (4.2)	0
>28	32 (45.1)	2 (16.7)

^a Includes patients who were both refractory to and intolerant of previous antifungal therapy.

De los 83 pacientes evaluables incluidos en el análisis por MITT (análisis primario), 37 pacientes (44,6%) tuvieron una respuesta favorable al final de la terapia intravenosa, 6 pacientes (7%) fueron clasificados con enfermedad estable y 40 (48%) como con fracaso terapéutico. De los 37 pacientes que tuvieron una respuesta favorable al final de la terapia, 31 fueron evaluados en la visita de seguimiento de 4 semanas, la mayoría (90,6%) había recibido un tratamiento supresivo con itraconazol durante el periodo de seguimiento; tres (9,7%) de estos 31 pacientes tuvieron una recaída de la AI, pero sólo 1 caso de recaída fue confirmado microbiológicamente.

De los 83 pacientes evaluables, 40 (48,1%) murieron durante el estudio (durante el tratamiento o el seguimiento), incluidos 14 durante el período de seguimiento de 4 semanas y después de 6 semanas. El investigador consideró que 10 (12,1%) y 13

²⁶ Maertens J, Raad I, Petrikos G, Boogaerts M, Selleslag D, Petersen FB, et al. Efficacy and safety of caspofungin for treatment of invasive aspergillosis in patients refractory to or intolerant of conventional antifungal therapy. Clin Infect Dis. 2004 Dec 1;39(11):1563-71. doi: 10.1086/423381. Epub 2004 Nov 9. PMID: 15578352.



(15,7%) de los 83 pacientes murieron directamente como consecuencia de la aspergilosis o de otras complicaciones relacionadas con la infección, respectivamente. Las causas de muerte de los otros 17 pacientes incluyeron la progresión de la malignidad, la recaída leucémica y la sepsis bacteriana.

Como limitaciones metodológicas se observa el diseño carente de comparación, y consecuentemente, aleatorización y cegamiento, por lo que los resultados están sujetos a alto riesgo de sesgo. Además, la poca cantidad de participantes impide valorar adecuadamente la magnitud del efecto para este tipo de pacientes; se observa una tasa de respuesta favorable menor de 50% y hubo una alta tasa de mortalidad durante el seguimiento, por lo que el beneficio de caspofungina en esta condición clínica no tiene un impacto clínico significativo.

▪ **Hiemenz et al (2010)²⁷**

El objetivo fue situar los resultados del ensayo clínico de Maertens et al (2004) comparando las tasas de respuesta de caspofungina con las de una cohorte histórica tratada durante al menos 7 días con un antifúngico estándar.

El estudio de cohortes históricas consistió en una revisión retrospectiva de las historias clínicas de los pacientes con diagnóstico de aspergilosis invasiva tratados con al menos una semana de tratamiento antifúngico estándar en diez centros. La cohorte histórica incluyó a 228 pacientes, 216 de los cuales se consideraron refractarios o intolerantes a la terapia estándar después de 1 semana de tratamiento según los criterios preespecificados del estudio. Dos de estos pacientes fueron excluidos del análisis debido a un resultado indeterminado al final de la terapia. De los 214 pacientes restantes incluidos en el análisis, 190 se clasificaron como refractarios y cinco como intolerantes después de 1 semana de tratamiento antifúngico estándar; el estado de los otros 19 pacientes no pudo determinarse al final de la primera semana de tratamiento. El número de pacientes de la cohorte histórica procedía de centros de Estados Unidos (89%), en comparación con el grupo del estudio sobre la caspofungina (46%). Los controles históricos fueron tratados entre 1995 y 1998, mientras que los pacientes del estudio con caspofungina se inscribieron entre 1998 y 2000.

De los pacientes refractarios de la cohorte histórica, 133 (70%) tenían alguna evidencia de progresión y 57 (30%) simplemente no habían mejorado tras 1 semana de tratamiento. La tasa global de respuesta favorable al tratamiento antifúngico estándar entre los controles históricos fue del 16%, dividida aproximadamente a partes iguales entre respuesta completa (7%) y respuesta parcial (9%). Las tasas de respuesta fueron notablemente inferiores en los 190 pacientes refractarios a la terapia estándar después de 1 semana (13%), en comparación con los 19 pacientes con un estado indeterminado en este punto (47%) o con los cinco pacientes que simplemente no toleraban los tratamientos estándar (40%). En la cohorte histórica, el 62% de los pacientes expiró mientras recibía la terapia, y un 16% adicional falleció poco después.

Las tasas de respuesta favorable fueron mayores con el tratamiento de rescate con caspofungina (45%) que con el tratamiento estándar en el grupo de control histórico (16%). La OR no ajustada para una respuesta favorable (caspofungina/tratamiento estándar) fue de 4,1 (IC95% 2,2-7,5). Tras ajustar los posibles desequilibrios en la

²⁷ Hiemenz JW, Raad II, Maertens JA, Hachem RY, Saah AJ, Sable CA, et al. Efficacy of caspofungin as salvage therapy for invasive aspergillosis compared to standard therapy in a historical cohort. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2010 Nov;29(11):1387-94. doi: 10.1007/s10096-010-1013-0. Epub 2010 Aug 12. PMID: 20703506.



prevalencia de la infección diseminada, la neutropenia de base, el uso de corticosteroides y el trasplante de médula ósea entre los pacientes inscritos en los dos estudios, la OR se mantuvo en 4,1 (IC95%: 2,1-7,9), ya que estas características se distribuyeron de forma similar en ambas poblaciones. Se observaron resultados comparables cuando el modelo se aplicó exclusivamente a los casos refractarios.

El estudio evidencia que la caspofungina es una buena alternativa de tratamiento para pacientes es esta condición clínica específica; resalta el hecho que, con 4 años de recolección de datos en 10 centros médicos, solo se incluyó 228 pacientes que cumplan con los criterios específicos para la indicación evaluada, es decir, 5 a 6 pacientes/centro/año, lo que evidencia la poca frecuencia de esta condición clínica, que no corresponde a los principios de uso de medicamentos esenciales. Además, no se detalla cuál es la terapia antimicótica estándar, pudiendo haberse innovado los esquemas antimicóticos en un actual escenario para establecer un mejor comparador. Si bien se realizó el esfuerzo de establecer un grupo control a fin de medir el efecto de la caspofungina, la metodología empleada y la poca cantidad de pacientes resta robustez a los resultados.

VIII. RESUMEN DE LA EVIDENCIA EN SEGURIDAD

a. META-ANÁLISIS/REVISIONES SISTEMÁTICAS

No se encontraron revisiones sistemáticas que aborden la seguridad de caspofungina en el tratamiento de aspergilosis invasiva en pacientes adultos o pediátricos que son refractarios o intolerantes a la amfotericina B y/o itraconazol.

b. ENSAYOS CLÍNICOS

No se encontraron ensayos clínicos aleatorizados y controlados que evalúen la eficacia de caspofungina en el tratamiento de aspergilosis invasiva en pacientes adultos o pediátricos que son refractarios o intolerantes a la amfotericina B y/o itraconazol. Se presenta ensayos clínicos de menor calidad metodológica:

▪ **Maertens et al (2004)²⁸**

El objetivo fue evaluar la eficacia y seguridad de caspofungina en el tratamiento de aspergilosis invasiva en pacientes que fueron refractarios o intolerantes a amfotericina B, formulación liposomal o deoxicolato, o triazoles.

Respecto a la seguridad, de los 90 pacientes inscritos en el estudio que recibieron al menos una dosis del fármaco del estudio, 84 (93,3%) desarrollaron al menos un EA. Sin embargo, sólo 11 pacientes (12,2%) tuvieron un EA relacionado con el tratamiento con caspofungina. Sólo 1 paciente (1,2%) fue considerado por el investigador como un EA grave relacionado con el fármaco. Cincuenta y tres (58,9%) de los 90 pacientes desarrollaron al menos un EA de laboratorio, pero sólo 12 pacientes (13,3%) fueron considerados por el investigador como un EA relacionado con el fármaco.

²⁸ Maertens J, Raad I, Petrikos G, Boogaerts M, Selleslag D, Petersen FB, et al. Efficacy and safety of caspofungin for treatment of invasive aspergillosis in patients refractory to or intolerant of conventional antifungal therapy. Clin Infect Dis. 2004 Dec 1;39(11):1563-71. doi: 10.1086/423381. Epub 2004 Nov 9. PMID: 15578352.

Eventos adversos relacionados con el fármaco en pacientes con aspergilosis, durante el tratamiento con caspofungina

Type of adverse event	No. (%) of patients (n = 90)
Clinical ^a	11 (12.2)
Asthenia/fatigue	2 (2.2)
Fever	2 (2.2)
Infusion-vein complication	2 (2.2)
Flushing	2 (2.2)
Nausea	2 (2.2)
Vomiting	2 (2.2)
Diarrhea	1 (1.1)
Rash	1 (1.1)

Type of adverse event	No. (%) of patients (n = 90)
Laboratory ^b	12 (13.6)
Elevated serum ALT level	1 (1.1)
Elevated serum AST level	1 (1.1)
Elevated serum alkaline phosphatase level	2 (2.3)
Elevated total serum bilirubin level	1 (1.1)
Elevated BUN level	1 (1.1)
Elevated serum creatinine level	1 (1.1)
Low serum potassium level	2 (2.3)
Elevated serum calcium level	1 (1.1)
Elevated eosinophil count	2 (2.3)
Elevated urine protein level	3 (3.4)

En general, la infusión de caspofungina fue bien tolerada: 88 pacientes (97,8%) recibieron una calificación de "bien tolerado" en el lugar de infusión local, y 2 pacientes recibieron una calificación de "moderadamente bien tolerado". Ochenta (88,9%) de los 90 pacientes recibieron una calificación global de "sin eventos sistémicos relacionados con la infusión". Los 10 restantes recibieron una calificación global de "acontecimientos sistémicos leves relacionados con la infusión" al final del tratamiento con caspofungina. Los EA relacionados con la infusión más frecuentes fueron fiebre, náuseas y vómitos.

c. REPORTES DE REACCIONES ADVERSAS

▪ LEXICOMP²⁹

Las siguientes reacciones e incidencias adversas a los medicamentos se derivan del etiquetado 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%)

²⁹ UpToDate. Lexicomp. Caspofungina: Drug information [Internet]. 2021 [cited 2021 Feb 23]. Available from: <https://www.uptodate.com>



- 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%)
- 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-glutamyl transferasa, pancreatitis, insuficiencia renal, Síndrome de Stevens-Johnson, hinchazón, necrólisis epidérmica tóxica.

▪ **Agencia española de medicamentos y productos sanitarios**³⁰

Tabla de 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	

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



Trastornos vasculares	flebitis	tromboflebitis, rubefacción, acaloramiento, hipertensión, hipotensión	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	disnea	congestión nasal, dolor faringolaríngeo, taquipnea, broncoespasmo, tos, disnea 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.	

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 eventos 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

IX. RESUMEN DE DISPONIBILIDAD

La caspofungina es un medicamento no incluido en el PNUME³¹.

La caspofungina es un medicamento que cuenta con registro sanitario vigente en el país³².

Para determinar la disponibilidad de la caspofungina en el mercado nacional se realizó la búsqueda en la página web del Registro de Productos Farmacéuticos encontrándose disponible en el mercado peruano³³.

X. 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.

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

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. caspofungina: Observatorio Peruano de Productos Farmacéuticos [Internet]. 2021 [cited 2021 Feb 23]. 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/>

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/portalsimed/RepPrecioMedicamento.aspx>



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



XI. RESUMEN DEL ESTATUS REGULATORIO

a. AGENCIAS 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	<p>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:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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. 	<ul style="list-style-type: none"> • Tratamiento de la candidiasis invasiva en pacientes adultos o pediátricos. • 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. • Tratamiento empírico de infecciones fúngicas (tales como Candida o Aspergillus) en pacientes adultos o pediátricos neutropénicos y con fiebre. 	<ul style="list-style-type: none"> • Tratamiento de la candidiasis invasiva en pacientes adultos o pediátricos. • 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. • Terapia empírica para presuntas infecciones fúngicas (como Candida o Aspergillus) en pacientes adultos o pediátricos febriles, neutropénicos. 	<p>Terapia empírica para presuntas infecciones fúngicas en pacientes febriles neutropénicos cuya fiebre no ha respondido a antibióticos de amplio espectro. Tratamiento de:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Candidiasis invasiva, incluida candidemia, - Candidiasis esofágica, - 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 21va 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}.

XII. 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 aspergilosis invasiva en pacientes adultos o pediátricos que son refractarios o intolerantes a la amfotericina B y/o itraconazol. 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 (Febrero 2021), Dynamed (Febrero 2021) y BMJ Best Practice (Noviembre 2020) se considera como alternativa terapéutica el uso de caspofungina en pacientes adultos con aspergilosis invasiva. No se presentan recomendaciones específicas para la población pediátrica.
4. Las guías de práctica clínica recomiendan a la caspofungina como alternativa en pacientes adultos con aspergilosis invasiva refractaria a la primera línea.
5. Las evaluaciones de tecnologías sanitarias refieren que, si bien la caspofungina ha sido aprobada como tratamiento de aspergilosis, en general no recomiendan su uso de rutina como primera línea de tratamiento y como monoterapia, sino como alternativa de rescate y en casos de micosis sistémicas refractarias a otros medicamentos antimicóticos.
6. No se encontraron revisiones sistemáticas que aborden la eficacia y seguridad de caspofungina en el tratamiento de aspergilosis invasiva en pacientes adultos o pediátricos que son refractarios o intolerantes a la amfotericina B y/o itraconazol.
7. No se encontraron ensayos clínicos aleatorizados y controlados que evalúen la eficacia de caspofungina en el tratamiento de aspergilosis invasiva en pacientes adultos o pediátricos que son refractarios o intolerantes a la amfotericina B y/o itraconazol. Se presenta ensayos clínicos de menor calidad metodológica:
 - Maertens, 2004:
 - Realizaron un estudio de etiqueta abierta, multicéntrico, no comparativo con el objetivo fue evaluar la eficacia y seguridad de caspofungina en el tratamiento de aspergilosis invasiva en pacientes que fueron refractarios o intolerantes a amfotericina B, formulación liposomal o deoxicolato, o triazoles. Se enrolaron 90 pacientes, 83 de ellos tuvieron evidencia confirmada de IA y datos de respuesta al tratamiento.
 - De los 83 pacientes evaluables incluidos en el análisis por MITT (análisis primario), 37 pacientes (44,6%) tuvieron una respuesta favorable al final de la terapia intravenosa, 6 pacientes (7%) fueron clasificados con enfermedad estable y 40 (48%) como con fracaso terapéutico.

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>



- De los 83 pacientes evaluables, 40 (48,1%) murieron durante el estudio (durante el tratamiento o el seguimiento), incluidos 14 durante el período de seguimiento de 4 semanas y después de 6 semanas.
- Como limitaciones metodológicas se observa el diseño carente de comparación, y consecuentemente, aleatorización y cegamiento, por lo que los resultados están sujetos a alto riesgo de sesgo. Además, la poca cantidad de participantes impide valorar adecuadamente la magnitud del efecto para este tipo de pacientes; se observa una tasa de respuesta favorable menor de 50% y hubo una alta tasa de mortalidad durante el seguimiento, por lo que el beneficio de caspofungina en esta condición clínica no tiene un impacto clínico significativo.
- Respecto a la seguridad, de los 90 pacientes inscritos en el estudio que recibieron al menos una dosis del fármaco del estudio, 84 (93,3%) desarrollaron al menos un EA. Sin embargo, sólo 11 pacientes (12,2%) tuvieron un EA relacionado con el tratamiento con caspofungina. Sólo 1 paciente (1,2%) fue considerado por el investigador como un EA grave relacionado con el fármaco.
- Hiemenz, 2010:
 - Realizaron un estudio de cohortes históricas con el objetivo de situar los resultados del ensayo clínico de Maertens et al (2004) comparando las tasas de respuesta de caspofungina con las del tratamiento antifúngico estándar.
 - La cohorte histórica incluyó a 228 pacientes, 190 se clasificaron como refractarios y cinco como intolerantes después de 1 semana de tratamiento antifúngico estándar. Los controles históricos fueron tratados entre 1995 y 1998, mientras que los pacientes del estudio con caspofungina se inscribieron entre 1998 y 2000.
 - De los pacientes refractarios de la cohorte histórica, 133 (70%) tenían alguna evidencia de progresión y 57 (30%) simplemente no habían mejorado tras 1 semana de tratamiento. La tasa global de respuesta favorable al tratamiento antifúngico estándar entre los controles históricos fue del 16%, dividida aproximadamente a partes iguales entre respuesta completa (7%) y respuesta parcial (9%). El 62% de los pacientes expiró mientras recibía la terapia, y un 16% adicional falleció poco después.
 - Las tasas de respuesta favorable fueron mayores con el tratamiento de rescate con caspofungina (45%) que con el tratamiento estándar en el grupo de control histórico (16%) (OR no ajustada 4,1; IC95% 2,2-7,5). Tras ajustar los posibles desequilibrios en la prevalencia de la infección diseminada, la neutropenia de base, el uso de corticosteroides y el trasplante de médula ósea entre los pacientes inscritos en los dos estudios, la OR se mantuvo en 4,1 (IC95%: 2,1-7,9). Se observaron resultados comparables cuando el modelo se aplicó exclusivamente a los casos refractarios.
 - Resalta el hecho que, con 4 años de recolección de datos en 10 centros médicos, solo se incluyó 228 pacientes que cumplan con los criterios específicos para la indicación evaluada, es decir, 5 a 6 pacientes/centro/año, lo que evidencia la poca frecuencia de esta condición clínica, que no corresponde a los principios de uso de medicamentos esenciales. Si bien se realizó el esfuerzo de establecer un grupo control a fin de medir el efecto de la caspofungina, la metodología empleada y la poca cantidad de pacientes resta robustez a los resultados.
- 8. 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.
- 9. Caspofungina es un medicamento no incluido en el PNUME vigente. Caspofungina no se encuentra en la 21va Lista Modelo de Medicamentos Esenciales, ni en la 7ma Lista Modelo de Medicamentos Esenciales para Niños de la Organización Mundial de la Salud.



10. Caspofungina 50-70 mg inyectable es un medicamento que cuenta con registro sanitario vigente en el país.

XIII. 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 aspergilosis invasiva en pacientes adultos o pediátricos que son refractarios o intolerantes a la amfotericina B y/o itraconazol, 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 20. Estrategia de búsqueda para Medline/Pubmed/OVID Cochrane

Base de datos	Términos de búsqueda	Resultado	Seleccionados
Medline/Pubmed/OVID Cochrane	<p>Search: caspofungin AND aspegilosis - Spellcheck off Filters: Meta-Analysis, Systematic Review</p> <p>(("caspofungin"[MeSH Terms] OR "caspofungin"[All Fields] OR "caspofungine"[All Fields]) AND "aspegilosis"[All Fields]) AND (meta-analysis[Filter] OR systematicreview[Filter])</p> <p>Filters: Clinical Trial</p> <p>(("caspofungin"[MeSH Terms] OR "caspofungin"[All Fields] OR "caspofungine"[All Fields]) AND "aspegilosis"[All Fields]) AND (clinical trial[Filter])</p> <p>Translations</p> <p>caspofungin: "caspofungin"[MeSH Terms] OR "caspofungin"[All Fields] OR "caspofungine"[All Fields]</p>	9	3
Medline/Pubmed/OVID Cochrane	<p>Search: caspofungin Filters: Meta-Analysis, Systematic Review</p> <p>(("caspofungin"[MeSH Terms] OR "caspofungin"[All Fields] OR "caspofungine"[All Fields]) AND (meta-analysis[Filter] OR systematicreview[Filter]))</p> <p>Translations</p> <p>caspofungin: "caspofungin"[MeSH Terms] OR "caspofungin"[All Fields] OR "caspofungine"[All Fields]</p>	38	9