

INFORME ETES-DAUM-DIGEMID/MINSA

Proceso:	Revisión y actualización del Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME)
Solicitante:	Equipo Técnico para el proceso de revisión y actualización del PNUME

I. Datos de la solicitud

Medicamento solicitado:	Caspofungina 50mg y 70mg inyectable
Indicación específica:	Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN) Terapia empírica de infecciones fúngicas invasora en pacientes neutropénicos febriles Tratamiento de candidiasis invasoras: albicans y no albicans; en no neutropénicos con nefropatía de fondo Tratamiento de aspergilosis invasiva en pacientes que son resistentes o intolerantes a otras terapias (por ejemplo, amfotericina B, formulaciones lipídicas de amfotericina B, itraconazol) Instituto Nacional del Niño (Breña) Además de las mencionadas anteriormente en: Tratamiento de candida esofágica Infecciones por candida: abscesos intraabdominales e infecciones del espacio pleural
Institución que lo solicita:	Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN) Instituto Nacional del Niño (Breña)
Número de casos anuales:	Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN): 120 casos Instituto Nacional del Niño (Breña): 19 casos

II. Datos del medicamento

Denominación Común Internacional:	Caspofungina
Formulación propuesta para inclusión	Caspofungina 50mg inyectable Caspofungina 70mg inyectable
Verificación de Registro Sanitario:	Caspofungina 50mg inyectable: 01 Registro Sanitario Caspofungina 70mg inyectable: 01 Registro Sanitario
Alternativas en el PNUME:	Amfotericina B (como deoxicolato sódico) 50mg inyectable Fluconazol 150mg tableta Itraconazol 100mg tableta

III. Información que soporta la relevancia para la salud pública

Candidiasis

El término candidemia describe la presencia de especies de Candida en la sangre. La candidemia es la manifestación más común de la candidiasis invasiva. La presencia de Candida en un cultivo de sangre nunca debe ser visto como un contaminante y siempre debe motivar la búsqueda de la fuente de la infección del torrente sanguíneo. Para



muchos pacientes, la candidemia es una manifestación de la candidiasis invasiva que podría haberse originado en una variedad de órganos, mientras que para otros, la candidemia se originó a partir de un catéter intravenoso permanente infectado¹.

Las manifestaciones clínicas de la infección por especies de *Candida* van desde infecciones en las membranas mucosas a una amplia diseminación con falla orgánica multisistémica. Aunque *Candida* se consideran flora normal en los tractos gastrointestinal y genitourinario de los seres humanos, tienen la capacidad de invadir y causar la enfermedad cuando se crea un desequilibrio en el nicho ecológico en el que existen por lo general estos organismos².

La respuesta inmune del huésped es un determinante importante del tipo de infección causada por *Candida*.

- Las infecciones más benignas se caracterizan por el crecimiento excesivo localizado en las membranas mucosas (afectación orofaríngea, vaginitis), como resultado de los cambios en la flora normal. Infecciones más extensas y persistentes de la membrana mucosa se producen en individuos con deficiencias en la inmunidad, tales como el SIDA.
- Infecciones focales invasoras, como pielonefritis, endocarditis, meningitis, ocurren con mayor frecuencia después de la diseminación hematológica o cuando las anomalías anatómicas o dispositivos (por ejemplo, válvulas cardíacas protésicas o derivaciones del sistema nervioso central) están presentes.
- En el huésped neutropénico o el paciente gravemente enfermo en la unidad de cuidados intensivos, la difusión visceral generalizada se produce cuando las especies de *Candida* acceden al torrente sanguíneo.³

La Candidemia constituye el 8%-10% de las infecciones nosocomiales en Estados Unidos. La incidencia anual de candidemia fue de 1.8 casos por cada 100000 habitantes en Australia (2001-2004), de los cuales, el 82.4% fueron diagnosticados en pacientes internados, el 10.6% en asistencia ambulatoria y el 6.9% adquirida en la comunidad⁴.

Aspergillosis

La aspergilosis es una enfermedad causada por un hongo (o moho) que es bastante común en el medio ambiente. Hay diferentes tipos de aspergilosis. Uno de ellos es la aspergilosis alérgica broncopulmonar (ABPA, por sus siglas en inglés). Los síntomas de la ABPA incluyen sibilancias y tos. La ABPA puede afectar a personas sanas, pero es más común en personas con asma o fibrosis quística. Otro tipo es la aspergilosis invasiva, que invade y daña los tejidos del cuerpo. Por lo general, afecta a los pulmones, pero puede también causar infección en otros órganos y extenderse por todo el cuerpo. Afecta a personas que tienen problemas con el sistema inmunológico, como las personas que han tenido un trasplante, que toman altas dosis de esteroides o están recibiendo quimioterapia para algunos tipos de cáncer⁵.

Las especies de *Aspergillus* son ubicuos, asimismo, la aspergilosis invasiva (IA) se observa en todas las regiones geográficas, por lo general en huéspedes inmunocomprometidos, como los pacientes con cáncer y trasplantes. La IA se presenta en los siguientes casos⁶:

- Trasplante alogénico de células madre (25%)
- Malignidad hematológica (28%)

¹ Kauffman C, Marr K, Thorne A, Treatment of candidemia and invasive candidiasis in adults Uptodate 2014

² Kauffman C, Marr K, Anna Thorne A, Overview of Candida infections.Uptodate 2014

³ Kauffman C, Marr K, Anna Thorne A, Overview of Candida infections.Uptodate 2014

⁴ Invasive candidiasis in adults. DynaMed. Updated 2014 Oct 06 08:42:00 AM

⁵ Aspergilosis. Medlineplus .Un servicio de la Biblioteca Nacional de Medicina de EE.UU. Institutos Nacionales de la Salud NIH. Página actualizada 5de Agosto 2014.

⁶ Aspergilosis. BMJ Best Practice. Actualizado por última vez: Apr 03, 2014



- Trasplante de órganos sólidos (9%)
- Enfermedad pulmonar (9%)
- SIDA (8%)
- Trasplante de células madre autólogo (7%)
- Tratamiento inmunosupresor (6%)
- Otras condiciones subyacentes (6%)
- Huéspedes no comprometidos (2%)

Basado en un estudio reciente de vigilancia, la incidencia de la IA a los 12 meses después del trasplante de células madre (SCT) fue de 0.5% en los receptores autólogos, el 2.3% en los receptores alogénicos con donantes emparentados antígenos leucocitarios humanos (HLA) compatibles, y el 3.9% en los pacientes con donantes no relacionados. La incidencia se ha incrementado hasta el 12% según algunos datos informados. La mortalidad a 1 año después del SCT ha mejorado, pero sigue siendo alta, entre 50% al 80%. La mortalidad es del 80% al 90% cuando el *Aspergillus* involucra el cerebro o infecciones diseminadas⁷.

En el trasplante de órganos sólidos, la incidencia a los 12 meses después del trasplante fue de 2.4%, 0.8%, 0.3% y 0.1% en el pulmón, el corazón, el hígado y los trasplantes de riñón, respectivamente. En un estudio multicéntrico prospectivo de neoplasias hematológicas, los pacientes con leucemia mielógena aguda sometidos a una quimioterapia de inducción estaban en el mayor riesgo de IA, con una incidencia que oscila entre el 8% y el 10%. Menor incidencia se observa en los pacientes con leucemia linfocítica aguda y linfoma. La mortalidad en los EE.UU. aumentó en un 357% entre 1980 y 1997. Esto está probablemente relacionado con el aumento del número de personas en situación de riesgo como consecuencia de los avances en la medicina moderna, como el aumento de trasplantes y prolongada supervivencia de pacientes gravemente enfermos y susceptibles. El envejecimiento de la población también ha aumentado el número de individuos susceptibles⁸.

Según un estudio, el 11% de los pacientes con cavidades pulmonares secundarias a tuberculosis tienen evidencia radiológica de aspergiloma. En la mayoría de los casos, las lesiones se mantienen estables sin invasión del parénquima o los vasos sanguíneos pulmonares⁹.

IV. Tratamiento

Candidiasis¹⁰

Los tratamientos utilizados para manejar las infecciones por *Candida* varían sustancialmente y se basan en la localización anatómica de la infección, la enfermedad subyacente, el estado inmune, factores de riesgo para la infección, especies específicas de *Candida* responsables de la infección y en algunos casos, la susceptibilidad de las especies de *Candida* a los antifúngicos específicos.

Se han producido cambios significativos en el tratamiento de la candidiasis en los últimos años, sobre todo relacionados con el uso apropiado de las equinocandinas y azoles de espectro ampliado para la candidemia, otras formas de candidiasis invasiva y candidiasis de la mucosa. Las Guías actualizadas que se publicaron en marzo de 2009 por la Sociedad de Enfermedades Infecciosas de América (IDSA), en estas últimas recomendaciones incluyen a las equinocandinas caspofungina, micafungina,

⁷ Aspergillosis. BMJ Best Practice. Actualizado por última vez: Apr 03, 2014

⁸ Aspergillosis. BMJ Best Practice. Actualizado por última vez: Apr 03, 2014

⁹ Aspergillosis. BMJ Best Practice. Actualizado por última vez: Apr 03, 2014

¹⁰ Jose A Hidalgo, Michael Stuart Bronze, Candidiasis Treatment & Management. Medscape. Updated: Oct 6, 2014

anidulafungina, voriconazol y posaconazol, así como formulaciones lipídicas de anfotericina B en diversas situaciones.

Entre los antifúngicos fluconazol sigue siendo considerado un agente de primera línea en pacientes no neutropénicos con candidemia o candidiasis invasiva sospechada. Las opciones terapéuticas disponibles para el tratamiento de la candidiasis invasiva y candidemia han seguido aumentando con la incorporación de nuevas equinocandinas y triazoles.

Las recomendaciones de tratamiento según indicación son las siguientes:

Candida esofagitis, requiere tratamiento sistémico con fluconazol durante 14-21 días. La terapia parenteral con fluconazol puede ser necesaria inicialmente si el paciente es incapaz de tomar medicamentos orales. La terapia antifúngica supresiva diaria con fluconazol 100-200mg/día es eficaz para la prevención de episodios recurrentes, pero se debe utilizar sólo si las recurrencias se vuelven frecuentes o están asociadas con la desnutrición debido a la mala ingesta oral y síndrome de desgaste. Alternativas recomendadas para la enfermedad resistente al fluconazol incluyen itraconazol, voriconazol, caspofungina, micafungina, anidulafungina y anfotericina B.

Candidemia, requiere tratamiento en todos los grupos de pacientes. Las recomendaciones actuales dependen de la presencia o ausencia de neutropenia.

- En pacientes sin neutropenia:
 - Fluconazol es el fármaco de elección en la mayoría de los casos de candidemia y candidiasis diseminada. Los estudios realizados por el Grupo de Estudio de Miosis (MSG) han demostrado que fluconazol en una dosis de 400mg/día es tan eficaz como la anfotericina B. Además, fluconazol tiene varias ventajas, que incluyen bajas tasas de nefrotoxicidad (<2%), facilidad de uso, debido al alto grado de biodisponibilidad y la vida media más larga. Por lo tanto, una vez que el tracto gastrointestinal es funcional, el antifúngico parenteral puede ser cambiado a la formulación oral con la misma eficacia.
 - Las opciones alternativas necesitan ser considerados dependiendo de la historia de exposición previa a los antifúngicos, la probabilidad de resistencia a fluconazol de acuerdo con las especies de Candida que se identificaron, la presencia de condiciones comórbidas, y el estado clínico del paciente.
- En neutropenia se recomienda:
 - Equinocandinas para la mayoría de los pacientes. Entre las Equinocandinas disponibles se incluye a caspofungina, anidulafungina y micafungina. Se puede iniciar el tratamiento con caspofungina con una dosis de carga de 70mg, seguida de 50mg/día por vía intravenosa para completar un mínimo de 2 semanas de antifúngicos después de la mejora y después que los hemocultivos hayan sido clareados. Caspofungina es una equinocandina semisintética de amplio espectro. Es una alternativa eficaz para las infecciones graves de la mucosa y las infecciones sistémicas por Candida, especialmente las debidas a especies de Candida no albicans como C. glabrata.
 - Fluconazol es una alternativa en pacientes con enfermedad menos crítica y que no tienen la exposición reciente a azoles. La dosis recomendada estándar para fluconazol es de 800mg como la dosis de carga, seguido de fluconazol en una dosis de 400mg/día durante al menos 2 semanas de terapia después de un resultado hemocultivo negativo demostrado o signos clínicos de mejoría. Este régimen de tratamiento puede ser utilizado para las infecciones por Candida albicans, Candida tropicalis, Candida parapsilosis, Candida kefyr, Candida dubliniensis, Candida lusitanae, y Candida guilliermondi.
 - Opciones adicionales para candidemia incluyen los siguientes:



- Voriconazol se puede utilizar cuando se desea la cobertura adicional contra hongos filamentosos. Puede iniciarse el tratamiento con 6mg/kg por vía intravenosa o por vía oral dos veces al día, seguido de 3mg/kg por vía oral dos veces al día o 200mg por vía oral dos veces al día.
 - Amfotericina B deoxicolato se puede administrar en 0.7mg/kg/día por vía intravenosa para una dosis total de 1-2g durante un período de 4 a 6 semanas.
 - Preparaciones de amfotericina B liposomal tienen una eficacia comparable a la amfotericina B convencional, pero la toxicidad renal es considerablemente menos común con los primeros.
- Un componente crítico en el manejo de la candidemia y la candidiasis diseminada es la eliminación del foco de infección, tales como catéteres intravenosos y Foley.

Las opciones de tratamiento empírico para sospecha de candidiasis invasiva incluyen lo siguiente:

- La terapia antifúngica empírica se debe considerar para los pacientes críticamente enfermos con factores de riesgo de candidiasis invasiva y ninguna otra causa de la fiebre, y debe basarse en la evaluación clínica de los factores de riesgo, los marcadores serológicos para candidiasis invasiva y/o datos de cultivos de sitios no estériles. (Sus beneficios no se han determinado con claridad). Es una decisión problemática, ya que los criterios para el inicio de la terapia antifúngica empírica aún permanecen pobremente definidas.
- La terapia empírica en pacientes con neutropenia febril persistente debe cubrir las infecciones causadas por levaduras y mohos.
- La elección de los fármacos en pacientes no neutropénicos es similar a la de la candidiasis probada. Los agentes recomendados incluyen fluconazol o una equinocandina.
- En pacientes neutropénicos, se recomienda una formulación lipídica de amfotericina B, caspofungina, o voriconazol. Los azoles no deben utilizarse para la terapia empírica en individuos que han recibido un azol para la profilaxis.

Candidiasis diseminada con infección de órgano blanco: El enfoque debe ser individualizado. Por lo tanto, la manifestación de la candidiasis invasiva que implica estructuras localizadas, tal como Candida en osteomielitis, artritis, endocarditis, pericarditis, meningitis requiere tratamiento antimicótico prolongado durante al menos 4-6 semanas. La dosis y duración del tratamiento óptimo de varios tipos de infección candidiásica profunda no se han determinado definitivamente.

- Fluconazol es recomendado para la mayoría de las infecciones por Candida, la dosis recomendada es de 800mg como la dosis de carga, seguido de 400mg/día por vía intravenosa o por vía oral durante al menos 2 semanas de terapia después de un resultado hemocultivo negativo demostrado o signos clínica de mejora.
- La equinocandinas se han convertido en la terapia de primera línea para este tipo de infección en muchas situaciones, debido a su eficacia y baja incidencia de efectos adversos e interacciones medicamentosas. Caspofungina se puede iniciar como una dosis de carga de 70mg, seguida de 50mg/día por vía intravenosa para completar un mínimo de 2 semanas de antifúngicos después de la mejora y después que los hemocultivos se han cleareados. Caspofungina es una equinocandina semisintética de amplio espectro. Es una alternativa eficaz para las infecciones graves de la mucosa y las infecciones sistémicas por Candida, especialmente las debidas a especies de Candida no albicans como C. glabrata.
- Voriconazol puede iniciarse en 6mg/kg por vía intravenosa o por vía oral dos veces al día, seguido de 3mg/kg por vía oral dos veces al día o 200mg por vía oral dos veces al día. Con base en los resultados de un ensayo clínico multicéntrico mundial,



voriconazol también ha sido aprobado para su uso en la candidemia en pacientes que no son neutropénicos.

- Amfotericina B deoxicolato ha sido una alternativa al fluconazol durante muchos años. Sin embargo, con el advenimiento de los nuevos azoles y equinocandinas, su papel como una opción primaria o secundaria debe ser reconsiderada. La dosis para la amfotericina B deoxicolato es 0.5-0.7mg/kg/día por vía intravenosa para lograr un mínimo de 1 a 2g de dosis total. Para el tratamiento de la candidiasis invasiva causada por especies menos susceptibles, tales como *C. glabrata* y *C. krusei*, se deben considerar dosis más altas (hasta 1mg/kg/día).
- Preparaciones de amfotericina B liposomal se recomiendan en dosis entre 3 y 5mg/kg/día cuando se usa para candidiasis invasiva.

Situaciones especiales que implican resistencia antifúngica: Varias de las especies de *Candida* requieren una mención especial debido a su conocida resistencia intrínseca a los antifúngicos.

- *Candida glabrata* es conocido por ser resistente a fluconazol en 15%-25% de los casos y ha disminuido la susceptibilidad a la mayoría de los antifúngicos, las infecciones por *C. glabrata* requieren un cambio en la terapia antifúngica convencional. Los fármacos de elección para tales infecciones son:
 - Equinocandinas: caspofungina 70mg por vía intravenosa en una dosis de carga, seguido por 50mg/día; anidulafungina 200mg dosis de carga, seguido por 100mg/día; o micafungina 100mg/día por vía intravenosa.
 - Voriconazol a 6mg/kg administrados dos veces en el primer día, seguido de 3mg/kg dos veces al día o 200mg dos veces al día por vía oral.
 - Otras opciones incluyen amfotericina B deoxicolato (1mg/kg/día), o las preparaciones lipídicas de amfotericina B a 5.3mg/kg/día.
 - Si los ensayos de susceptibilidad in vitro están disponibles, se debe establecer la sensibilidad in vitro de la cepa *C. glabrata* a fluconazol. Si el MIC es inferior a 8mg/mL, a continuación, fluconazol puede ser utilizado a 400mg/día por vía intravenosa o por vía oral.
- Infecciones por *C. krusei* necesitan el uso de un agente que no sea fluconazol, porque este organismo es intrínsecamente resistentes a fluconazol y tiene una susceptibilidad reducida al itraconazol, ketoconazol y amfotericina B. Así pues, el régimen preferido incluye equinocandinas (caspofungina, anidulafungina, micafungina o voriconazol) o amfotericina B a 1mg/kg/día.
- Las infecciones debidas a *Candida lusitanae* o *guilliermondi* necesitan el uso de fluconazol, voriconazol, o las equinocandinas porque estas cepas son con frecuencia intrínsecamente resistentes a amfotericina B o desarrollan resistencia a la amfotericina B, mientras el paciente está en tratamiento.

Regímenes antimicóticos alternativos:

Pueden considerarse en pacientes que son intolerantes a los regímenes de tratamiento o cuando la infección es refractaria al régimen antimicótico. La combinación de amfotericina B y flucitosina se ha recomendado en varias situaciones especiales. Por ejemplo, esta combinación se ha utilizado en pacientes inmunocomprometidos con endoftalmitis, meningitis, u osteomielitis. La flucitosina parece interactuar sinérgicamente con amfotericina B en modelos animales. La rol de otras combinaciones de antifúngicos para el tratamiento de infecciones por *Candida* complicadas debe ser evaluada.

El espectro de actividad de los medicamentos antifúngicos en relación a las diferentes especies de *candida* de acuerdo a la Canadian Paediatric Society¹¹ se muestran en el siguiente cuadro:

¹¹ Canadian Paediatric Society. Antifungal agents for the treatment of systemic fungal infections in children. Posted: Nov 1 2010
Reaffirmed: Feb 1 2014



TABLE 2
Spectrum of activity of more commonly used systemic antifungal agents

Selected fungal species	Antifungal agents*				
	Amphotericin B products	Fluconazole	Voriconazole	Posaconazole	Echinocandins
<i>Aspergillus fumigatus</i>	++	–	+++	+++	++
<i>Aspergillus terreus</i>	–	–	+++	+++	++
<i>Aspergillus flavus</i>	++	–	+++	+++	++
<i>Candida albicans</i>	+++	+++	+++	+++	+++
<i>Candida glabrata</i>	++	+/-	+	+	+++
<i>Candida lusitanae</i>	+/-	+	++	++	++
<i>Candida tropicalis</i>	+++	+++	+++	+++	+++
<i>Candida krusei</i>	++	–	++	++	+++
<i>Candida parapsilosis</i>	+++	+++	+++	+++	++
<i>Candida guilliermondii</i>	++	+++	+++	+++	++

The above is based on in vitro activity, which does not always predict outcomes in clinical practice

Aspergilosis¹²

Los objetivos terapéuticos del tratamiento de aspergilosis son restaurar la función de leucocitos y reducir la carga fúngica con agentes antifúngicos eficaces y de manera contingente, mediante cirugía.

Entre los medicamentos para el tratamiento de la aspergilosis invasiva (IA) tenemos los siguientes:

- Amfotericina B (AmB). En los ensayos clínicos bien realizados, aproximadamente el 30%-50% de los participantes tratados con AmB mostró una respuesta completa o parcial. Sin embargo, este fármaco se asocia con considerable toxicidad aguda y crónica que era algo mitigada por el desarrollo de las formulaciones a base de lípidos.
- Voriconazol (VRC) se tolera mejor, penetra bien en el sistema nervioso central y puede administrarse por vía intravenosa y por vía oral en una manera secuencial. Las tasas globales de respuesta favorable al VRC fueron similares al de la AmB. En particular, se observaron tasas de dos dígitos de la remisión completa en los estudios incluidos extraordinariamente altas proporciones de pacientes con probada IA y los factores de riesgo específicos. Las desventajas de VRC incluyen la variabilidad interindividual genéticamente determinada de farmacocinética y la posibilidad de interacciones farmacológicas que pueden requerir la monitorización terapéutica.
- La caspofungina (ACB) ofrece un excelente perfil de seguridad, pero quedó a la zaga en términos de eficacia contra las infecciones de moho.
- Otros antifúngicos como el itraconazol y posaconazol son actualmente recomendados como opción de segunda línea para la terapia o profilaxis de la (no) IA.
- El valor de micafungina y anidulafungina queda por investigar en los ensayos clínicos aleatorios.

¹² Traunmüller F, Popovic M, Heinz Konz K, Smolle-Jüttner F, Joukhadar C. Efficacy and Safety of Current Drug Therapies for Invasive Aspergillosis. *Pharmacology* 2011;88:213–224

En las Guías publicadas por las sociedades médicas, VRC se recomienda como la primera opción en el tratamiento de la IA. AmB, como preparación liposomal o regímenes antifúngicos combinatorias que combinan VRC o AmB liposomal con la ACB están expresados como opciones alternativas.

Recomendaciones de Guías de Práctica Clínica (GPC)

Candidiasis invasiva

The Infectious Diseases Society of America (IDSA)¹³, recomienda lo siguiente:

- Fluconazol 800mg (12mg/kg) por vía oral o dosis de carga IV, a continuación, 400mg (6mg/kg) por vía oral o IV una vez al día (IDSA Grado A-I).
- Equinocandinas (caspofungina, anidulafungina o micafungina) son alternativas para la terapia inicial (IDSA Grado A-I) en los casos de Candida glabrata (IDSA Grado B-III), enfermedad moderada a grave (IDSA Grado A-III) o la exposición reciente a azoles (IDSA Grado A-III).
- Tratamiento durante 14 días después del primer resultado hemocultivo negativo y resolución de los signos y síntomas en pacientes sin complicaciones metastásicas evidentes (IDSA Grado A-III).

The American Thoracic Society (ATS)¹⁴, establece lo siguiente:

- Tratar candidemia con uno de los siguientes agentes (ATS Grado A-I)
 - Para pacientes clínicamente estables que no han recibido recientemente tratamiento con azoles (ATS Grado B-II)
 - Fluconazol 400mg/día o alrededor de 6mg/kg/día
 - Caspofungina dosis de carga de 70mg en el día 1, a continuación, 50mg/día
 - Micafungina 100mg/día
 - Anidulafungina 200mg en el día 1, a continuación, 100mg/día
 - Para pacientes clínicamente inestables, donde las especies de Candida es desconocida (ATS Grado B-III)
 - Amfotericina B deoxicolato 0.6-1mg/kg/día
 - Formulación lipídica de amfotericina B 3-5mg/kg/día
 - Caspofungina dosis de carga de 70mg en el día 1, a continuación, 50mg/día
 - Micafungina 100mg/día
 - Anidulafungina 200mg en el día 1, a continuación, 100mg/día
 - Fluconazol 800mg/día o aproximadamente 12mg/kg/día
 - Voriconazol 6mg/kg cada 12 horas en el día 1, a continuación, 3mg/kg cada 12 horas
 - Combinación de fluconazol 800mg/día, además de la amfotericina B 0.6-1mg/kg/día durante los primeros 5-6 días
- Considerar el uso amfotericina B o un régimen de equinocandina si la incidencia de Candida no albicans es >10% en la región (ATS Grado B-II)
- Medir los niveles del fármaco en suero de voriconazol para asegurarse que el medicamento está siendo absorbido y para guiar el tratamiento en los pacientes que reciben este medicamento (ATS Grado A-II)
- Las formulaciones lipídicas de amfotericina B (en lugar de la amfotericina B deoxicolato) deben utilizarse para reducir la toxicidad renal en pacientes con insuficiencia renal o en pacientes que toman múltiples fármacos nefrotóxicos (ATS Grado D-II)
- Para pacientes cuando se conoce las especies de Candida considerar:

¹³ Dyna Med. Invasive candidiasis in adults. Updated 2014 Nov

¹⁴ DynaMed. Invasive candidiasis in adults. American Thoracic Society (ATS) recommendations for adults with candidemia. Updated 2014 Nov 18 05:34:00 PM:



- Para *C. albicans* y *C. tropicalis* posiblemente considere uno de los siguientes regímenes (ATS Grado B-II)
 - Fluconazol 400mg/día
 - Amfotericina B 0.6-1mg/kg/día
 - Caspofungina dosis de carga de 70mg en el día 1, a continuación, 50mg/día, micafungina 100mg/día
 - Anidulafungina 200mg el día 1, a continuación, 100mg/día
- Para *C. parapsilosis* combinación de fluconazol 400mg/día, además de la amfotericina B 0.6-1mg/kg/día (ATS Grado B-III)
- Para *C. glabrata* o *C. krusei* utilizan uno de los siguientes regímenes (ATS Grado B-II)
 - Amfotericina B deoxicolato 0.6-1mg/kg/día
 - Formulación lipídica de amfotericina B 3-5mg/kg/día
 - Caspofungina dosis de carga de 70mg en el día 1, a continuación, 50mg/día
 - Micafungina 100mg/día
 - Anidulafungina 200mg el día 1, a continuación, 100mg/día
 - Alternativa para *C. glabrata* es fluconazol 800mg/día o aproximadamente 12mg/kg/día
- Para *C. lusitanae* usar fluconazol 400mg/día o alrededor de 6mg/kg/día (ATS Grado B-II)
- Cambiar a fluconazol si *Candida* aislada es susceptible a fluconazol (ATS Grado B-II)
- Si la insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina <50mL/min), reducir la dosis de fluconazol en un 50% (ATS Grado B-III)
- Continuar el tratamiento durante 2 semanas después de la última hemocultivo positivo (ATS Grado B-II).

The Guidelines for prevention and treatment of opportunistic infections among HIV-exposed and HIV-infected children. Washington (DC): Department of Health and Human Services (2013)¹⁵.

En esta Guía se establecen recomendaciones con respecto a las infecciones por *Candida* esofágica, candidemia severa en niños y candidiasis por otras especies diferentes de *Candida albicans* como se muestra en el siguiente cuadro:

Candida Infections

- Uncomplicated oropharyngeal candidiasis (OPC) infection can be effectively treated with topical therapy using clotrimazole troches or nystatin suspension (AII).
- Oral fluconazole is recommended for moderate or severe OPC disease (AI*).
- For fluconazole-refractory OPC, itraconazole oral solution is recommended, although it is less well tolerated than fluconazole (AI).
- If OPC initially is treated topically, failure or relapse should be treated with oral fluconazole or itraconazole oral solution (AI*).
- Systemic therapy is essential for esophageal disease (AI*).
- Oral or IV fluconazole, amphotericin B, or an echinocandin (caspofungin, micafungin, anidulafungin), administered for 14 to 21 days, is highly effective for treatment of *Candida* esophagitis (AI*).
- For fluconazole-refractory esophageal disease, oral therapy can include itraconazole solution or voriconazole (AIII).
- Central venous catheters should always be removed when feasible in HIV-infected children with candidemia (AII).
- In severely ill children with candidemia, an echinocandin is recommended. In less severely ill children who have not had previous azole therapy, fluconazole is an alternative therapy (AI*).
- For patients infected with *Candida glabrata* or *Candida krusei*, an echinocandin is recommended (AII*).
- For patients infected with *Candida parapsilosis*, fluconazole or amphotericin B is recommended (AII*).
- Alternatively, an initial course of amphotericin B therapy can be administered for invasive candidiasis and then carefully followed by completion of a course of fluconazole therapy (BIII).
- Data are insufficient to support routine use of combination antifungal therapy in children with invasive candidiasis (BIII).
- The potential for drug interactions, particularly with antiretroviral drugs such as protease inhibitors, should be carefully evaluated before initiation of antifungal therapy (AIII).
- Amphotericin B lipid formulations have a role in children who are intolerant of conventional amphotericin B (deoxycholate) or are at high risk of nephrotoxicity because of preexisting renal disease or use of other nephrotoxic drugs (BII).
- Children with candidemia should be treated for at least 14 days after documented clearance of *Candida* from the last positive blood culture and resolution of neutropenia and of clinical signs and symptoms of candidemia (AII*).

¹⁵ The National Guideline Clearinghouse™ (NGC). Guidelines for prevention and treatment of opportunistic infections among HIV-exposed and HIV-infected children. Washington (DC): Department of Health and Human Services; 2013

The Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: recommendations from the Centers for Disease Control and Prevention, The National Institutes of Health. Atlanta (GA): Centers for Disease Control and Prevention (CDC) (2013)¹⁶.

En esta Guía se encontró recomendaciones para el tratamiento de candida esofágica las mismas que se pueden observar en el siguiente cuadro:

Esophageal Candidiasis (Duration of Therapy: 14–21 days)
Note: Systemic antifungals are required for effective treatment of esophageal candidiasis (AI) .
<i>Preferred Therapy</i>
<ul style="list-style-type: none"> • Fluconazole 100 mg (up to 400 mg) PO or IV daily (AI), or • Itraconazole oral solution 200 mg PO daily (AI)
<i>Alternative Therapy</i>
<ul style="list-style-type: none"> • Voriconazole 200 mg PO or IV BID (BI), or • Posaconazole 400 mg PO BID (BI), or • Caspofungin 50 mg IV daily (BI), or • Miconazole 150 mg IV daily (BI), or • Anidulafungin 100 mg IV x 1, then 50 mg IV daily (BI), or • Amphotericin B deoxycholate 0.6 mg/kg IV daily (BI), or • Lipid formulation of amphotericin B 3–4 mg/kg IV daily (BIII)
Note: Higher relapse rate of esophageal candidiasis with echinocandins than with fluconazole has been reported.

Tratamiento de aspergilosis resistente a otros fármacos

La Guía de la American Thoracic Society Treatment of Fungal Infections in Adult Pulmonary and Critical Care Patients¹⁷ establece la siguiente recomendación:

American Thoracic Society Documents

INITIAL RECOMMENDED THERAPY FOR PULMONARY ASPERGILLUS INFECTION

Disease Manifestation	Treatment Recommendations
Invasive aspergillosis	Salvage therapy: intravenous caspofungin (70 mg Day 1 and 50 mg/d intravenously thereafter) or intravenous micafungin (100–150 mg/d) until improvement, followed by oral voriconazole (200 mg every 12 h) or oral itraconazole (400–600 mg/d) until resolution of disease OR posaconazole (200 mg four times per day initially, then 400 mg twice daily orally after stabilization of disease)

¹⁶ The National Guideline Clearinghouse™ (NGC). Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: recommendations from the Centers for Disease Control and Prevention, the National Institutes of Health [trunc]. Atlanta (GA): Centers for Disease Control and Prevention (CDC); 2013 Jul 8

¹⁷ Limper H, Knox k, Sarosi G, Ampel N, Bennett J. An Official American Thoracic Society Statement: Treatment of Fungal Infections in Adult Pulmonary and Critical Care Patients. Am J Respir Crit Care Med Vol 183. pp 96–128, 2011

En las Recomendaciones para el Tratamiento de Infecciones Fúngicas Establecidas (Australia) se considera las siguientes recomendaciones¹⁸:

Recommendations for the treatment of established fungal infections

Summary of recommendations for the treatment of definite, probable and possible invasive aspergillosis

Clinical setting	Recommended first-line antifungal therapy (Grade of recommendation)	Alternative agent	Comments
Refractory or salvage therapy	Lipid form of amphotericin 3 mg/kg/day (C) Caspofungin 70 mg loading dose then 50 mg/day (C) Posaconazole 200 mg po qid (C)		Posaconazole can be dosed at 400 mg po bd after 7–10 days

Terapia empírica de infecciones fúngicas

The Guideline for the management of fever and neutropenia in children with cancer and/or undergoing hematopoietic stem cell transplantation (2012)¹⁹.

En esta Guía se establece lo siguiente:

Questions: *When should empiric antifungal therapy be initiated, what antifungal agents are appropriate, and when is it appropriate to discontinue empiric therapy?*

Recommendations: In neutropenic IFD high-risk children, initiate empiric antifungal treatment for persistent or recurrent fever of unclear etiology that is unresponsive to prolonged (≥ 96 hours) broad-spectrum antibacterial agents (**1C, strong recommendation, low-quality evidence**).

In neutropenic IFD low-risk children, consider empiric antifungal therapy in the setting of persistent FN (**2C, weak recommendation, very low-quality evidence**).

Use either caspofungin or liposomal amphotericin B (L-AmB) for empiric antifungal therapy (**1A, strong recommendation, high-quality evidence**).

La Guía para el tratamiento de la infección fúngica invasiva durante la terapia de malignidad hematológica. Comité Británico de Estándares en Hematología²⁰.

Esta Guía establece recomendaciones para la administración de la terapia empírica en infecciones fúngicas invasivas de pacientes con malignidad hematológica, las principales recomendaciones son las siguientes:

- Las tasas de incidencia de infección fúngica invasiva (IFI) y los niveles de riesgo de IFI en pacientes con malignidad hematológica (HM) varían. El diagnóstico de la IFI debe confirmarse siempre que sea posible y cada unidad de tratamiento de pacientes HM debe mantenerse al día con los registros de diagnóstico de fecha para permitir que tanto la definición precisa de los riesgos y los cambios en los agentes patógenos a través del tiempo. Los pacientes que reciben quimioterapia para leucemia aguda pueden tener el mismo riesgo de IFI como los pacientes de trasplante de células madre alogénicas hematopoyéticas.

¹⁸ Thursky k, Playford G, Seymour J, Sorrell C, Ellis D. Recommendations for the treatment of established fungal infections. Internal Medicine Journal 38 (2008) 496–520.

¹⁹ The National Guideline Clearinghouse™ (NGC). Guideline for the management of fever and neutropenia in children with cancer and/or undergoing hematopoietic stem cell transplantation. American Society of Clinical Oncology. 2012

²⁰ Prentice AG, Glasmacher G, Hobson RP, Schey S et al. Guidelines on the management of invasive fungal infection during therapy for haematological malignancy. British Committee for Standards in Haematology. British Society for Haematology. Date for guideline review March 2010.



- Todas las unidades que tratan pacientes HM en riesgo de IFI deben tener acceso inmediato a la TC y los métodos de diagnóstico de laboratorio micológicas.
- El uso empírico de antifúngicos sistémicos como tratamiento de la fiebre de origen desconocido (FOD), que es "resistente" a la terapia antibacteriana de amplio espectro debe ser desalentado.
- Cuando la terapia antifúngica es inevitable debido a la posible IFI, la justificación de este uso se debe buscar en base a tomografías computarizadas y pruebas micológicas.
- En los ensayos de tratamiento empírico de FOD de resistencia antibacterial, los índices más bajos de toxicidad son reportados para caspofungina seguido de amfotericina B liposomal, ambos tienen eficacia similar.
- Para todos los niveles de diagnóstico acertados no hay evidencia que cualquier otra droga sea superior en eficacia a cualquiera de estos dos.
- La profilaxis de la IFI debe limitarse a pacientes de alto riesgo. Los fármacos de elección son itraconazol que tiene interacciones clínicamente significativas pero manejables o evitables con otros fármacos y posaconazol que aún no ha demostrado ser superior en eficacia al itraconazol. Ambos son superiores en eficacia a fluconazol. No hay datos que justifiquen el uso de voriconazol para la profilaxis.

Recomendaciones de acuerdo a sumarios

Aspergillosis invasiva

Uptodate²¹

Terapia de rescate – Para el tratamiento de rescate en pacientes que no responden a la monoterapia con voriconazol o amfotericina B liposomal, sugerimos el uso de un régimen de combinación antifúngica. En estos pacientes, se sugiere agregar una equinocandina (como la caspofungina, micafungina, anidulafungina) al voriconazol o amfotericina B liposomal. No hay datos clínicos que apoyen el uso de la amfotericina B con triazoles para la terapia de combinación.

V. Resumen de la evidencia comparativa en eficacia/efectividad

Estrategia de Búsqueda

Se ha realizado una búsqueda sistemática de la información científica de estudios que evalúen la eficacia comparativa de Caspofungina con otras alternativas del PNUME, para el tratamiento de las siguientes indicaciones:

1. Terapia empírica de infecciones fúngicas invasivas en pacientes neutropénicos febriles.
2. Candidiasis invasiva en pacientes no neutropénicos con nefropatía de fondo.
3. Aspergillosis invasiva en pacientes que son resistentes o intolerantes a otras terapias.
4. Tratamiento de candidiasis esofágica.
5. Tratamiento de candidemia y las siguientes infecciones por candida: abscesos intraabdominales, peritonitis e infecciones del espacio pleural.
6. Candidiasis invasiva.

Se ha investigado en las Base de Datos de DynaMed, UpToDate, TripDataBase, Cochrane y PubMed, usando los siguientes términos de búsqueda: "Candidiasis", "Aspergillosis", "Aspergillosis AND caspofungina", Candidiasis AND Caspofungina. No se aplicó filtro de tiempo. La búsqueda se realizó hasta el 29 de Octubre del 2014.

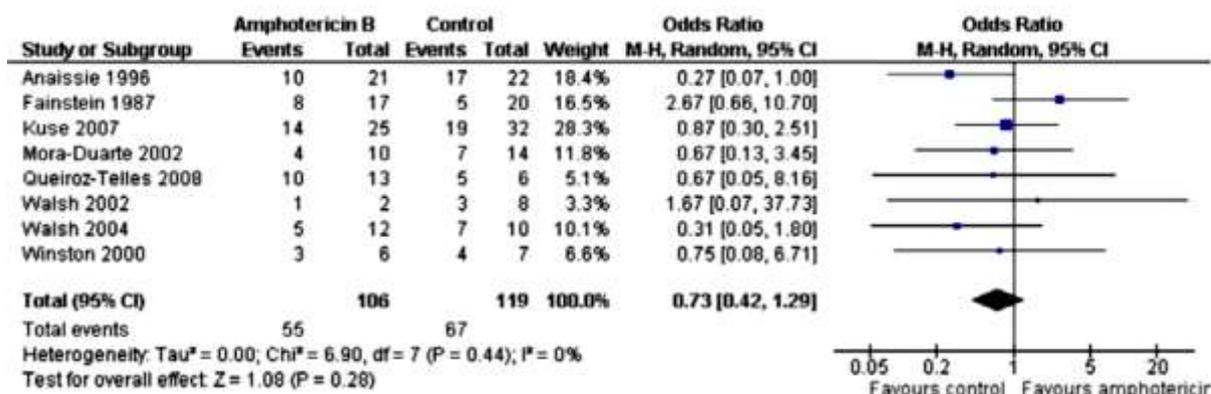
²¹ Marr K, Kauffman C, Thorner A, Treatment and prevention of invasive aspergillosis. Uptodate 2014.

Candidiasis, candidemia y terapia antifúngica empírica

Kanji J et al.²², realizaron una revisión sistemática de datos disponibles mediante una búsqueda OVID estructurada en EMBASE (1980 – Junio de 2010), MEDLINE (1950 – Junio de 2010), PASCAL (1984 – Junio de 2010), HealthSTAR (1966 – Junio de 2010), Bases de Datos Cochrane (Junio de 2010), y MEDLINE y otras citas no indexadas o en proceso (1950 – Junio de 2010) en lenguaje Inglés y no-Inglés, con la finalidad de recuperar toda la información relevante de los ensayos clínicos controlados sobre el tratamiento de Candidemia, Candidiasis invasiva (CIC) y terapia antifúngica empírica en pacientes neutropénicos febriles. Los resultados de la revisión fue la siguiente:

- Se incluyeron un total de 17 ensayos que asignaron al azar a 342 pacientes neutropénicos.
- Ocho de los estudios compararon amfotericina B (AMB) a otros agentes antifúngicos no polienos.
- El agrupamiento de los resultados favorecieron el uso de compuestos de comparación (odds ratio (OR) 0.73; 95% intervalo de confianza (IC) 0.42 a 1.29). Para fortalecer el análisis, también se realizó un análisis de sensibilidad pre-planificado.
- En general, hubo un beneficio no significativo a favor de compuestos no polienos. A través de los estudios, las equinocandinas presentaron resultados favorables con menor número de efectos secundarios y toxicidad.

En la siguiente tabla se muestra el Forst plot de los estudios incluidos en la revisión:



Forest plot of pooled studies comparing amphotericin B (any form) to other anti-fungal agents.
*The outcome analysed is a successful outcome of CIC in the neutropenic patients.

Mora J et al, (2002)²³ realizaron un estudio con la finalidad de comparar caspofungina con amfotericina B para el tratamiento primario de candidiasis invasiva. Se seleccionaron pacientes quienes tenían evidencia clínica de infección y un cultivo positivo para las especies de candidas en muestras de sangre u otro sitio estéril. Los pacientes fueron estratificados de acuerdo con la gravedad de la enfermedad según se indicaba en la fisiología aguda, evaluación de score (APACHE II) y la presencia o ausencia de la neutropenia; y se les asignó al azar para recibir caspofungina o amfotericina B. Los resultados fueron los siguientes:

- De los 239 pacientes enrolados, se incluyeron en el análisis por intención de tratar modificada 224.

²² Kanji J, Laverdière M, Rotstein C, Walsh T, Shah P. Treatment of Invasive Candidiasis in Neutropenic Patients: Systematic Review of Randomized Controlled Treatment Trials. Leuk Lymphoma. Epub 2012 Dec 3.

²³ Mora J, Betts R, Rotstein C, Lopes A, Thompson L. Comparison of caspofungin and amphotericin b for invasive candidiasis. N Engl J Med, Vol. 347, No. 25. December 19, 2002



- Las características basales, incluyendo el porcentaje de pacientes con neutropenia y la media de la puntuación APACHE II fueron similares en los dos grupos de tratamiento.
- El análisis por intención a tratar modificado mostró que la eficacia de caspofungina fue similar a amfotericina B, con resultados exitosos en el 73.4% de los pacientes tratados con caspofungina y en el 61.7% de los tratados con amfotericina B (la diferencia después del ajuste para la puntuación APACHE II y estado de neutropenia, fue 12.7 puntos porcentuales; IC 95% -0.7 a 26.0; p=0.09).
- Un análisis de los pacientes que reunieron criterios predefinidos para la evaluación mostraron que caspofungina fue superior, con una respuesta favorable en el 80.7% de los pacientes, en comparación con 64.9% de los que recibieron amfotericina B (diferencia, 15.4 puntos porcentuales; IC95%, 1.1-29.7 p=0.03).
- La caspofungina fue tan eficaz como la amfotericina B en pacientes que tenían candidemia, con una respuesta favorable en 71.7% y 62.8% de los pacientes, respectivamente (diferencia, 10.0 puntos porcentuales; IC95%, por -4.5-24.5 p=0.22).

En la siguiente tabla se presenta un resumen de los resultados obtenidos en el estudio:

FAVORABLE RESPONSES TO TREATMENT.

TIME POINT	MODIFIED INTENTION-TO-TREAT ANALYSIS		PATIENTS WHO MET CRITERIA FOR EVALUATION	
	CASPOFUNGIN (N=109)	AMPHOTERICIN B (N=115)	CASPOFUNGIN (N=88)	AMPHOTERICIN B (N=97)
	no. with a favorable response/total no. (%)			
End of intravenous therapy	80/109 (73.4)	71/115 (61.7)	71/88 (80.7)	63/97 (64.9)*
Absolute neutrophil count at enrollment				
< 500/mm ³	7/14 (50.0)	4/10 (40.0)	6/8 (75.0)	3/8 (37.5)
≥ 500/mm ³	73/95 (76.8)	67/105 (63.8)	65/80 (81.2)	60/89 (67.4)
APACHE II score				
≤ 20	68/88 (77.3)	61/92 (66.3)	61/76 (80.3)	53/78 (67.9)
> 20	12/21 (57.1)	10/23 (43.5)	10/12 (83.3)	10/19 (52.6)
Day 10 of intravenous therapy†	66/75 (88.0)	64/75 (85.3)	59/67 (88.1)	55/64 (85.9)
At end of all antifungal therapy	79/109 (72.5)	71/115 (61.7)	70/88 (79.5)	63/97 (64.9)‡
2 Weeks after treatment§	56/88 (63.6)	56/104 (53.8)	52/72 (72.2)	49/86 (57.0)
6-8 Weeks after treatment§	47/83 (56.6)	47/99 (47.5)	44/67 (65.7)	41/82 (50.0)

*P=0.03 for the difference between the two treatment groups.

†Only patients who received 10 days of intravenous therapy were included in the analysis.

‡P=0.05 for the difference between the two treatment groups.

§Treatment failures at the end of intravenous therapy were counted as treatment failures at all subsequent time points. Unfavorable responses after the end of intravenous therapy included all treatment failures at the primary time point and any relapses up until that point. Patients who had favorable responses at the end of intravenous therapy but subsequently withdrew from the study or were lost to follow-up were excluded from subsequent analyses unless a relapse was documented before withdrawal or loss to follow-up.

Tratamiento de aspergilosis invasiva – terapia de rescate

Garbati et al.²⁴, considerando que los resultados del tratamiento de la aspergilosis invasiva (AI) siguen siendo subóptimas, y que los clínicos han recurrido a la utilización de la combinación de antifúngicos, realizaron una Revisión Sistemática de la evidencia científica que aborda el papel de la terapia de combinación antifúngica en el tratamiento de la aspergilosis invasiva. Para esta revisión se realizó una búsqueda de la literatura en MEDLINE, EMBASE, Web of Science, Cochrane Controlled Trials Register, y Scopus desde su inicio hasta marzo de 2011 seleccionando estudios de cohorte y ensayos

²⁴ Garbati M, Alasmari F, Al-Tannir M, Tleyjeh I. The role of combination antifungal therapy in the treatment of invasive aspergillosis: a systematic review. International Journal of Infectious Diseases 16 (2012) e76–e81



controlados aleatorios (ECA) que evaluaron la eficacia de la terapia combinada antifúngica para IA y reportaron los resultados clínicos. Los resultados fueron los siguientes:

- Ocho estudios (un ECA y siete estudios de cohorte) que incluyó a un total de 1071 pacientes cumplieron con los criterios de inclusión. Seis estudios de cohorte examinaron el papel de la terapia de combinación para el tratamiento primario de la IA y dos para el tratamiento de rescate.
- Se utilizaron diversas combinaciones de antifúngicos, principalmente azoles con una equinocandina o un polieno.
- De los siete estudios de cohorte, cuatro informaron las estimaciones del efecto ajustados, uno de los cuales mostraron un mejor resultado con la terapia combinada antifúngica y una tendencia hacia un mejor resultado, mientras que los dos restantes revelaron que no había ninguna ventaja añadida de la terapia combinada antifúngica respecto a la monoterapia o una mejor respuesta con la monoterapia, respectivamente.
- El ensayo controlado aleatorizado reveló que el uso de la terapia en combinación se asoció con un mejor resultado.

En el siguiente cuadro se muestra los estudios incluidos en la revisión de Garbati et al, que evaluaron la terapia de rescate así como las respuestas clínicas:

Characteristics of included studies

Reference	Study population	Sample size	Female, n (%)	Age range or mean (years)	Study design	Indication for combination therapy	Treatment category		Follow-up duration (weeks)	Outcome of combination vs. monotherapy	Adjusted effect estimates
							Combination	Monotherapy			
Marr et al., 2004 ²⁸	Hematologic malignancy	47	29 (61.7)	16-66	Cohort	Salvage	Voriconazole 6 mg/kg q12h IV for 1 day, then 4 mg/kg q12h ± caspofungin 70 mg IV for 1 day, then 50 mg/day	AMB 1 mg/kg/day and LFABs 5 mg/kg/day for those with pre-existing renal disease or intolerance to AMB	12	Mortality	HR 0.28, 95% CI 0.1-0.92
Mihu et al., 2010 ²⁹	Hematologic malignancy	141	54 (38.3)	9-79	Cohort	Salvage	L-AMB+echinocandin (90% caspofungin) (no dosage)	L-AMB (no dosage) or echinocandin (80% caspofungin) (no dosage)	12	Mortality	No adjusted estimates; 62% combination vs. 61% echinocandins vs. 67% L-AMB, p=0.78
			39 (44)	9-80						Favorable response	No adjusted estimates; 21% combination vs. 28% echinocandins vs. 9% L-AMB, p=0.04

AMB, conventional amphotericin B; bid, twice daily; 95% CI, 95% confidence interval; HD-LPO/AMB, high-dose lipid formulation of amphotericin B; HR, hazard ratio; IV, intravenous; L-AMB, lipid formulation of amphotericin B; LFABs, amphotericin B lipid complex or liposomal amphotericin B; LipoAMB, liposomal amphotericin B; NR, not reported; OR, odds ratio; NG tube, nasogastric tube; PO, per os (oral); q6h, every 6 h; q12h, every 12 h; q24h, every 24 h; qd, four times daily; RCT, randomized controlled trial.

- En el estudio de Marr et al., se evaluó la combinación de voriconazol y caspofungina en comparación a amfotericina B liposomal (monoterapia). Esta combinación se administró en pacientes con neoplasias hematológicas y en los recibieron trasplante de órgano sólido. Los resultados mostraron que el uso de la terapia combinada de caspofungina y voriconazol estuvo asociada con una reducción significativa de la mortalidad en comparación con la monoterapia.
- En el estudio de Mihu et al., se observó una respuesta favorable al final de las 12 semanas de terapia de rescate en el 21% de los pacientes tratados con una combinación de una formulación lipídica de amfotericina B (L-AMB) y equinocandinas, en comparación al 28% de los pacientes tratados con equinocandinas y 9% de los tratados con L-AMB (p=0.04, el análisis no ajustado).

VI. Resumen de la evidencia comparativa en seguridad

Wang J. et al.²⁵, para evaluar los perfiles de tolerabilidad y seguridad hepática de los agentes antifúngicos sistémicos comúnmente utilizados para el tratamiento de la infección fúngica invasiva, realizaron una revisión sistemática y meta-análisis de ensayos randomizados controlados publicados antes del 31 de agosto de 2009. Los resultados fueron los siguientes:

- Se identificaron 39 estudios con más de 8000 pacientes.
- Las tasas de incidencia de la interrupción del tratamiento debido a las reacciones adversas y la lesión hepática asociada con la terapia antifúngica oscilaron ampliamente.
- El agrupamiento de los riesgos de la interrupción del tratamiento debido a reacciones adversas fueron mayores del 10% para las formulaciones de amfotericina B e itraconazol, mientras que para fluconazol, caspofungina y micafungina fueron de 2.5% a 3.8%.
- Se encontró que el 1.5% de los pacientes dejó el tratamiento de itraconazol debido a hepatotoxicidad.
- El 19.7% de los usuarios de voriconazol y el 17.4% de los usuarios de itraconazol presentaron niveles elevados de enzimas hepáticas en suero, aunque no fue necesario la interrupción del tratamiento, mientras que los usuarios de fluconazol y equinocandina habían elevado los niveles de enzimas hepáticas en el suero en el 2.0% o el 9.3% pero no fue necesaria la interrupción del tratamiento.
- Los resultados fueron similares cuando se estratificó los datos de la terapia antifúngica empírica o definitiva.
- Las posibles explicaciones para los agentes antifúngicos relacionados con la hepatotoxicidad fueron confusos debido a la prescripción de antifúngicos a los pacientes con un alto riesgo de daño hepático, el aumento en la probabilidad de detección de hepatotoxicidad debido al tratamiento prolongado, o la entidad farmacológica.

En los siguientes cuadros se muestran los resultados obtenidos en el estudio de Wang J. et al.:

TABLE 3. Pooled risk estimates of safety outcomes from randomized controlled trials of therapy against invasive fungal infection

Drug(s)	No. of trial arms included	Total no. of patients included	% of patients with:					
			Treatment discontinuation due to adverse effects		Elevation of liver enzyme levels requiring stopping of treatment		Elevation of liver enzyme levels not requiring stopping of treatment	
			Pooled estimate	95% CI	Pooled estimate	95% CI	Pooled estimate	95% CI
Amphotericin B formulations ^a	41	4,775	13.4	8.9–17.8	0.4	0.1–0.8	14.1	10.3–18.0
Itraconazole	3	293	18.8	14.3–23.2	1.5	0–4.0	17.4	3.9–31.0
Fluconazole	10	697	2.2	0–4.6	0.7	0–1.4	9.3	4.0–14.5
Voriconazole	3	881	9.5	2.3–16.8	NA ^b	NA	19.7	16.8–22.6
Anidulafungin	4	251	8.4	3.6–13.1	0.8	0–2.3	2.0	0.3–3.7
Caspofungin	5	1,075	3.8	2.7–5.0	0.2 ^c	0.1–0.4 ^c	7.0	4.1–9.9
Micafungin	3	666	3.6	2.2–5.0	2.7	0.7–4.6	3.0	1.0–5.1

^a Including amphotericin B desoxycholate, amphotericin B colloidal dispersion, amphotericin B lipid complex, and liposomal amphotericin B.

^b NA, not available.

^c Adjusted Wald method for point estimate and confidence interval.

²⁵ Wang J, Chang Ch, Young-Xu Y, and Chan K. Systematic Review and Meta-Analysis of the Tolerability and Hepatotoxicity of Antifungals in Empirical and Definitive Therapy for Invasive Fungal Infection. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, June 2010, p. 2409–2419



TABLE 4. Pooled risk estimates of safety outcomes from randomized controlled trials of therapy against invasive fungal infection

Type of therapy and drug(s)	No. of trial arms included	No. of total patients included	% of patients with:					
			Treatment discontinuation due to adverse effects		Elevation of liver enzyme levels requiring stopping of treatment		Elevation of liver enzyme levels not requiring stopping of treatment	
			Pooled estimate	95% CI	Pooled estimate	95% CI	Pooled estimate	95% CI
Empirical therapy								
Amphotericin B formulations ^a	23	3,224	13.9	7.3–20.5	0.2	0–0.6	14.5	10.5–18.5
Amphotericin B deoxycholate	13	1,282	15.4	5.6–25.3	0.2	0–0.4	13.3	6.8–19.9
Lipid form amphotericin B ^b	10	1,942	11.2	3.5–18.9	0.7	0–3.2	16.2	12.9–19.4
Fluconazole	5	333	0.3	0–0.9	0.3	0–0.9	8.6	1.0–16.1
Itraconazole	2	273	19.8	15.1–24.5	1.9	0–4.5	10.3	6.7–13.9
Echinocandins	1	564	4.8	3.0–6.5	NA ^c	NA	8.7	6.4–11.0
All antifungal agents	32	4,809	11.4	6.3–16.5	0.5	0–0.9	13.3	10.2–16.5
Definitive therapy								
Amphotericin B formulations ^a	18	1,551	12.7	7.2–18.3	0.9	0.1–1.6	13.5	6.2–20.9
Amphotericin B deoxycholate	8	680	10.0	2.5–17.5	0.3 ^d	0.1–0.7 ^d	11.0	3.9–18.1
Lipid form amphotericin B ^b	10	871	14.9	7.3–22.4	1.2	0.2–2.3	15.7	3.9–27.5
Fluconazole	5	364	4.6	0–9.5	1.3	0–2.8	9.8	2.5–17.0
Voriconazole	2	466	14.7	10.5–18.9	NA	NA	21.5	17.7–25.2
Echinocandins	11	1,428	3.7	2.5–4.9	1.0	0–2.3	3.8	2.0–5.5
All antifungal agents	38	3,936	8.9	5.9–11.9	1.3	0.6–2.0	11.7	7.5–15.9

^a Including amphotericin B deoxycholate, amphotericin B colloidal dispersion, amphotericin B lipid complex, and liposomal amphotericin B.

^b Including amphotericin B colloidal dispersion, amphotericin B lipid complex, and liposomal amphotericin B.

^c NA, not available.

^d Adjusted Wald method for point estimate and confidence interval.

En la revisión sistemática realizada por Kanji J. et al.²⁶, sobre el tratamiento de la Candidemia y Candidiasis invasiva (CIC) y de la terapia antifúngica empírica en pacientes neutropénicos febriles, los resultados de los estudios de la revisión mostraron que las equinocandinas presentaron resultados favorables con menor número de efectos secundarios y toxicidad.

En el estudio de Mora J. et al.²⁷ se reportó la siguiente información sobre seguridad:

- La tasa de mortalidad fue igual entre los dos grupos de tratamiento. Se presentaron 39 muertes en el grupo de caspofungina (34.2%) y 38 en el grupo de amfotericina B (30.4%) p=0.53.
- La proporción de pacientes con reacciones adversas relacionada a los medicamentos fue significativamente mayor en la amfotericina B que en el grupo de caspofungina.
- Fiebre, escalofríos y eventos relacionados con la infusión fueron mucho más frecuentes en el grupo de amfotericina B. Un paciente en el grupo de caspofungina (0.9%), en comparación con 40 pacientes en el grupo de amfotericina B (32.0%), presentaron eventos adversos relacionados con la infusión de intensidad moderada o grave.
- Significativamente más pacientes en el grupo de amfotericina B presentaron efectos nefrotóxicos (24.8% en el grupo de amfotericina B frente al 8.4% en el grupo de caspofungina) o hipocalcemia (23.4% frente a 9.9%).

Los eventos adversos reportados en el estudio de Mora J. et al. se muestran en la siguiente tabla:

²⁶ Kanji J, Laverdière M, Rotstein C, Walsh T, Shah P. Treatment of Invasive Candidiasis in Neutropenic Patients: Systematic Review of Randomized Controlled Treatment Trials. *Leuk Lymphoma*. Epub 2012 Dec 3

²⁷ Mora J, Betts R, Rotstein C, Lopes A, Thompson L. Comparison of caspofungin and amphotericin b for invasive candidiasis. *N Engl J Med*, Vol. 347, No. 25. December 19, 2002



DRUG-RELATED ADVERSE EVENTS AND OTHER SAFETY END POINTS.

VARIABLE	CASPOFUNGIN (N= 114)	AMPHOTERICIN B (N= 125)	P VALUE
	no./total no. (%)		
Clinical events	33/114 (28.9)	73/125 (58.4)	0.002
Chills	6/114 (5.3)	33/125 (26.4)	0.003
Fever	8/114 (7.0)	29/125 (23.2)	0.01
Hypertension	2/114 (1.8)	8/125 (6.4)	
Phlebitis or thrombophlebitis	4/114 (3.5)	6/125 (4.8)	
Tachycardia	2/114 (1.8)	13/125 (10.4)	
Nausea	2/114 (1.8)	7/125 (5.6)	
Vomiting	4/114 (3.5)	10/125 (8.0)	
Tachypnea	0/114	13/125 (10.4)	
Rash	1/114 (0.9)	4/125 (3.2)	
Laboratory abnormalities*	27/111 (24.3)	67/124 (54.0)	0.002
Elevated serum alanine aminotransferase	4/109 (3.7)	10/123 (8.1)	
Elevated serum aspartate aminotransferase	2/108 (1.9)	11/122 (9.0)	
Elevated serum alkaline phosphatase	9/109 (8.3)	19/122 (15.6)	
Elevated total serum bilirubin	3/109 (2.8)	11/124 (8.9)	
Elevated blood urea nitrogen	2/108 (1.9)	19/120 (15.8)	0.02
Elevated serum creatinine	4/109 (3.7)	28/124 (22.6)	0.05
Decreased serum potassium	11/111 (9.9)	29/124 (23.4)	0.04
Decreased hemoglobin	1/111 (0.9)	13/124 (10.5)	
Clinical event or laboratory abnormality	48/114 (42.1)	94/125 (75.2)	0.002
Withdrawal because of adverse event	3/114 (2.6)	29/125 (23.2)	0.003
Infusion-related event	23/114 (20.2)	61/125 (48.8)	0.002
Hypokalemia requiring supplementation within 72 hr after onset	13/114 (11.4)	33/125 (26.4)	0.02
Nephrotoxic effect†	8/95 (8.4)	26/105 (24.8)	0.02

*The denominator for each laboratory abnormality is dependent on the number of patients who had at least one evaluation for that laboratory test following the start of intravenous therapy.

†A nephrotoxic effect was defined as a serum creatinine level that was twice the base-line value or higher, or an increase of at least 1 mg per deciliter (88.4 μ mol per liter) in patients with a base-line serum creatinine level above the upper limit of the normal range. Patients with a creatinine clearance of less than 30 ml per minute were excluded from this analysis.

En la revisión sistemática realizada por Garbati et al.²⁸, el estudio de Mihu et al. encontró que la toxicidad global en el grupo de combinación L-AMB + equinocandinas fue del 31% vs 6% en el grupo de equinocandina y el 26% en el grupo de L-AMB (p=0.03).

VII. Resumen de la evidencia comparativa en costo

Golan Y. et al.²⁹, realizaron un estudio farmacoeconómico para determinar el costo-efectividad de las estrategias contra *Candida* en pacientes de alto riesgo en la unidad de cuidados intensivos. El diseño empleado fue un modelo de decisión en un horizonte temporal de toda la vida y con una perspectiva social. Se realizaron búsquedas de los estudios publicados al 10 de mayo de 2005, en MEDLINE, Cochrane Library, Bases de Datos de la UCI, las estimaciones de expertos, y los costos hospitalarios reales. La población de estudio estuvo constituido por los pacientes de la UCI con sospecha de infección que no han respondido a la terapia antibacteriana. Los fármacos que se evaluaron fueron fluconazol, caspofungina, amfotericina B, o formulaciones lipídicas de amfotericina B administradas como terapias empíricas o basadas en la cultivo y no la terapia anticandida. Las medidas de resultado fueron expresadas en costo incremental y años de vida ganados libre de enfermedad. Los resultados fueron los siguientes:

²⁸ Garbati M, Alasmari F, Al-Tannir M, Tleyjeh I. The role of combination antifungal therapy in the treatment of invasive aspergillosis: a systematic review. *International Journal of Infectious Diseases* 16 (2012) e76–e81

²⁹ Golan Y, Wolf M P, Pauker S G, Wong J B, Hadley S. Empirical anti-candida therapy among selected patients in the intensive care unit: a cost-effectiveness analysis

- El 10% de la población objetivo presentó candidiasis invasiva.
- La terapia empírica con caspofungina es la estrategia más eficaz, pero cara (295115 dólares por años de vida ganados).
- La terapia empírica fluconazol es la estrategia más razonable (12593 dólares por años de vida ganados) y disminuye la mortalidad de 44.0% a 30.4% en pacientes con candidiasis invasiva y de 22.4% a 21.0% en la cohorte objetivo global.

El análisis de la sensibilidad sugiere que la terapia empírica con fluconazol es razonable para los casos en que las probabilidades de la candidiasis invasiva es superior a 2.5% o la resistencia a fluconazol menos de 24.0%. Para los niveles de resistencia más elevados, se prefiere la terapia empírica con caspofungina. Para bajas prevalencias de la candidiasis invasiva, el fluconazol basada en cultivos es razonable. Para prevalencias superiores a 60%, la terapia empírica con caspofungina es razonable. Para caspofungina sea razonable en una prevalencia del 10%, su coste debe reducirse en un 58%.

Como conclusión del estudio se establece que en los pacientes en la UCI con sospecha de infección que no han respondido al tratamiento con antibióticos, fluconazol empírico debe reducir la mortalidad a un costo aceptable. El uso de estrategias empíricas en pacientes de bajo riesgo no se justifica.

Para evaluar el costo comparativo del tratamiento primario de candidiasis invasiva con caspofungina en comparación con una alternativa del PNUME, se ha realizado un análisis de costo, para lo cual se ha determinado el número necesario a tratar (NNT). Para esta evaluación se ha considerado los siguientes aspectos:

- Los resultados de eficacia para determinar la reducción del riesgo absoluto y NNT corresponde a los obtenidos en el estudio de Mora et al.³⁰, que comparó caspofungina vs amfotericina B (pacientes con respuesta favorable 80/109 para caspofungina y 71/115 para amfotericina B).
- La reducción del riesgo absoluto (RAR) y el NNT se obtuvo mediante una calculadora de riesgos³¹: RAR: 11.66%; NNT: 9

Costo por paciente durante un tratamiento de 28 días:

	Caspofungina 70mg inyectable	Caspofungina 50mg inyectable	Amfotericina B (como deoxicolato) 50mg inyectable
Precio unitario (S/.)	1549.55 ³²	1227.90 ³³	36.86 ³⁴
Dosis	1 Día: 70mg dosis de carga	27 Días: 50mg dosis de mantenimiento	0.7mg/Kg de peso Peso de 60kg = 42mg
N° Unidades	1 ampolla	27 ampollas	28 ampollas
Costo (S/.)	1549.55	33153.30	
Costo Total (S/.)		34702.85	1032.08

Costo tratamiento por 120 pacientes durante un tratamiento de 28 días:

Medicamento	NNT	Costo Tratamiento (S/.)
Caspofungina inyectable	9	312325.65

³⁰ Mora J, Betts R, Rotstein C, Lopes A, Thompson L. Comparison of caspofungin and amphotericin b for invasive candidiasis. N Engl J Med, Vol. 347, No. 25. December 19, 2002

³¹ Risk Reduction Calculator

³² Solicitud para inclusión /exclusión de un medicamento en el Petitorio Único de Medicamentos Esenciales del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas INEN

³³ Solicitud INE para inclusión /exclusión de un medicamento en el Petitorio Único de Medicamentos Esenciales del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas INEN

³⁴ MINSa-DIGEMID. Información de precios remitido al Seguro integral de Salud (SIS) en base a la información de las DISAS y DRESAS a mayo del 2014 [Internet]. [Fecha de consulta: Agosto 2014]. URL disponible en: <http://www.digemid.minsa.gob.pe/>

VIII. Resumen del estatus regulatorio

En la Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la Organización Mundial de la Salud (OMS) no se encuentra considerado.

En el 2004 la Agencia Reguladora de Medicamentos de Escocia estableció la siguiente recomendación³⁵:

Indicación: Candidiasis invasiva en adultos no neutropénicos.

Caspofungina es aceptado para su uso restringido dentro del NHS Escocia. La caspofungina es un agente adicional para el tratamiento de la candidiasis invasiva. Su uso debe restringirse a los pacientes con infección por *Candida* resistente a fluconazol que no responden, o no pueden tolerar la terapia de amfotericina B o que están en un mayor riesgo de efectos secundarios graves con amfotericina B (ej. pacientes con trasplante, especialmente los trasplantes de médula ósea).

IX. Conclusiones

Basado en la revisión y análisis de la evidencia científica respecto al medicamento Caspofungina 50mg y 70mg inyectable, el Equipo Técnico acuerda no incluirlo en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME) porque su utilización está restringida a indicaciones poco frecuentes y en condiciones altamente especializadas.

³⁵ Scottish Medicines Consortium. NHS Scotland. Caspofungin (Cancidas). Summary of Recommendation. 12 January, 2004.