



## INFORME ETES-DAUM-DIGEMID/MINSA

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

### I. Datos de la solicitud

<b>Medicamento solicitado:</b>	Posaconazol 40mg/mL suspensión oral
<b>Indicación específica:</b>	<p>Profilaxis de infecciones fúngicas invasivas incluyendo tanto levaduras como mohos en pacientes <math>\geq 13</math> años de edad, con neutropenia prolongada o receptores de trasplante de células madre hematopoyéticas (HSCT).</p> <p>Aspergilosis invasiva en pacientes con enfermedad resistente a amfotericina B, itraconazol o voriconazol, o intolerantes a estos medicamentos.</p> <p>Candidiasis esofágica o candidemia en pacientes con enfermedad resistente a amfotericina B, fluconazol o itraconazol, o intolerantes a estos medicamentos.</p> <p>Fusariosis, zigomicosis, cromoblastomicosis y micetoma en pacientes con enfermedad resistente o intolerantes a otros antifúngicos.</p>
<b>Institución que lo solicita:</b>	Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN)
<b>Número de casos anuales:</b>	12 casos

### II. Datos del medicamento

<b>Denominación Común Internacional:</b>	Posaconazol (J02AC04)
<b>Formulación propuesta para inclusión</b>	Posaconazol 40mg/mL suspensión oral
<b>Verificación de Registro Sanitario:</b>	01 Registro Sanitario en proceso
<b>Alternativas en el PNUME:</b>	Itraconazol 100mg tableta Fluconazol 150mg tableta

### III. Información que soporte la relevancia para la salud pública

Las infecciones fúngicas invasivas son comunes en receptores de trasplante de células hematopoyéticas (TCH), tales como los receptores TCH alogénicos, los cuales están en mayor riesgo de presentar una variedad de infecciones debido a su grado de inmunosupresión y exposición. Los receptores autólogos de TCH también están en mayor riesgo de infección, pero en menor grado que los que han recibido un HCT alogénico. Los pacientes receptores de TCH pueden desarrollar infecciones bacterianas, fúngicas, virales, o infecciones parasitarias. La infección en receptores de HCT se asocia con una alta morbilidad y mortalidad; siendo, el tratamiento antimicrobiano profiláctico, un objetivo importante en la prevención de infecciones. Por ello, el interés por la profilaxis antifúngica en estos pacientes de alto riesgo, es motivada por el aumento en la



incidencia de infecciones fúngicas invasivas, en la dificultad de establecer un diagnóstico precoz en el curso de la infección, y al reconocer los pobres resultados de tratamiento si el inicio de la terapia se retrasa.<sup>1,2</sup>

En pacientes con neutropenia grave, las infecciones por lo general son causadas por organismos provenientes del tracto gastrointestinal o la piel, y pueden dar lugar a una rápida aparición de sepsis. Por lo tanto, los pacientes con neutropenia febril asociada a supresión medular deben ser tratados inmediatamente – después del cultivo de fluidos corporales – con antibióticos de amplio espectro parenterales con cobertura para bacterias tanto Gram positivas como Gram negativas. Sin embargo, si la fiebre y la neutropenia persisten más allá de siete días en pacientes inmunodeprimidos, se debe considerar el uso de tratamiento antifúngico. Este enfoque tiene soporte en pacientes post-quimioterapia; pero, no debe emplearse en pacientes con formas benignas de neutropenia.<sup>3</sup>

Tanto las levaduras y mohos, son causantes de infecciones fúngicas invasivas graves en receptores de TCH y en pacientes con neoplasias hematológicas (NH). Antes del uso rutinario de la profilaxis antimicótica, la *Candida spp* representaba la mayor parte de las infecciones fúngicas que se produjeron durante el período pre-prendimiento [en receptores de TCH], y durante la neutropenia [en NH], seguido por *Aspergillus spp*. Sin embargo, recientemente el *Aspergillus* ha superado a la *Candida*, debido al uso de la profilaxis con antifúngicos eficaces contra *Candida spp*. Ambos patógenos asociados con un riesgo sustancial de mortalidad.<sup>4,5</sup> En tal sentido, se han propuesto modelos que distinguen entre las complicaciones infecciosas que tienen lugar durante las diferentes fases postrasplante, (**Figura N° 1**), en la que la fase I es la fase pre-prendimiento (<15-45 días después de TCH); fase II, la fase post-prendimiento (30-100 días después de HCT); y la fase III, la fase tardía (>100 días después de HCT).<sup>6</sup>

<sup>1</sup> Wingard JR. Prophylaxis of invasive fungal infections in adult hematopoietic cell transplant recipients [Internet]. Version 11.0. Netherlands: UpToDate - Wolters Kluwer Health; c2014 [Actualizado 08 jul 2014; citado 14 set 2014]. Disponible: [http://www.uptodate.com/contents/prophylaxis-of-invasive-fungal-infections-in-adult-hematopoietic-cell-transplant-recipients?source=search\\_result&search=infection+fungal&selectedTitle=4-150](http://www.uptodate.com/contents/prophylaxis-of-invasive-fungal-infections-in-adult-hematopoietic-cell-transplant-recipients?source=search_result&search=infection+fungal&selectedTitle=4-150)

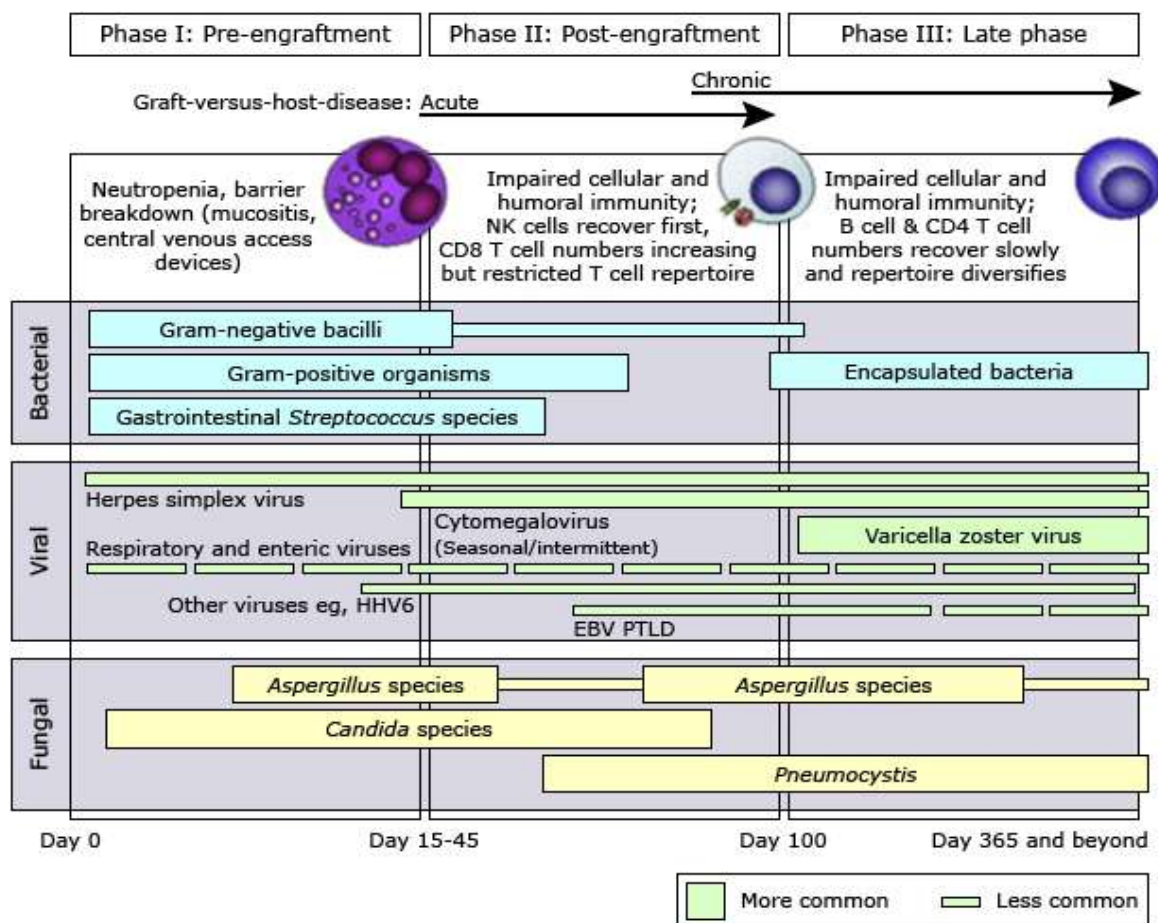
<sup>2</sup> Anaissie E. Prophylaxis of infections in hematopoietic cell transplant recipients [Internet]. Version 7.0. Netherlands: UpToDate - Wolters Kluwer Health; c2014 [Actualizado 13 may 2014; citado 10 oct 2014]. Disponible: [http://www.uptodate.com/contents/prophylaxis-of-infections-in-hematopoietic-cell-transplant-recipients?source=search\\_result&search=profilaxis+antif%C3%BAngica&selectedTitle=4-50](http://www.uptodate.com/contents/prophylaxis-of-infections-in-hematopoietic-cell-transplant-recipients?source=search_result&search=profilaxis+antif%C3%BAngica&selectedTitle=4-50)

<sup>3</sup> Coates TD. Overview of neutropenia in children and adolescents [Internet]. Version 23.0. Netherlands: UpToDate - Wolters Kluwer Health; c2014 [Actualizado 19 ago 2014; citado 10 oct 2014]. Disponible: [http://www.uptodate.com/contents/overview-of-neutropenia-in-children-and-adolescents?source=search\\_result&search=neutropenia&selectedTitle=2-150](http://www.uptodate.com/contents/overview-of-neutropenia-in-children-and-adolescents?source=search_result&search=neutropenia&selectedTitle=2-150)

<sup>4</sup> Wingard JR. Prophylaxis of invasive fungal infections in adult hematopoietic cell transplant recipients [Internet]. Version 11.0. Netherlands: UpToDate - Wolters Kluwer Health; c2014 [Actualizado 08 jul 2014; citado 14 set 2014]. Disponible: [http://www.uptodate.com/contents/prophylaxis-of-invasive-fungal-infections-in-adult-hematopoietic-cell-transplant-recipients?source=search\\_result&search=infection+fungal&selectedTitle=4-150](http://www.uptodate.com/contents/prophylaxis-of-invasive-fungal-infections-in-adult-hematopoietic-cell-transplant-recipients?source=search_result&search=infection+fungal&selectedTitle=4-150)

<sup>5</sup> Wingard JR. Prophylaxis of invasive fungal infections in adults with hematologic malignancies [Internet]. Version 10.0. Netherlands: UpToDate - Wolters Kluwer Health; c2014 [Actualizado 19 mar 2014; citado 14 set 2014]. Disponible: [http://www.uptodate.com/contents/prophylaxis-of-invasive-fungal-infections-in-adults-with-hematologic-malignancies?source=search\\_result&search=Prophylaxis+fungal&selectedTitle=1-150](http://www.uptodate.com/contents/prophylaxis-of-invasive-fungal-infections-in-adults-with-hematologic-malignancies?source=search_result&search=Prophylaxis+fungal&selectedTitle=1-150)

<sup>6</sup> Tomblyn M, Chiller T, Einsele H, Gress R, Sepkowitz K, Storek J, et al; Guidelines for preventing infectious complications among hematopoietic cell transplantation recipients: a global perspective. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2009;15(10):1143-238.



**Figura N° 1.** Fases de infecciones oportunistas entre receptores alogénicos de TCH  
 Abreviaturas: VEB, virus de Epstein-Barr; HHV6, virus herpes humano 6; PTLD, enfermedad linfoproliferativa postrasplante.

En un estudio realizado en Estados Unidos entre el 2004 y 2008, en 2019 pacientes con candidemia, la incidencia de candidemia causada por *C. albicans*, fue de 45.6%; mientras que el 54.4% restante, correspondía a otras especies de candida, tales como: *C. glabrata*, 26%; *C. parapsilosis*, 15.7%; *C. tropicalis*, 8.1%; y *C. krusei*, 2.5%.<sup>7</sup>

Especies de *Candida* se encuentran presentes en la cavidad bucal del 18% al 60% de las personas sanas en países de altos y medianos ingresos. En un estudio transversal en China (77 pacientes ambulatorios VIH-positivos y 217 alumnos sin VIH) no se encontró diferencias significativas en las tasas de portación tanto en personas sanas como en infectados por VIH (18% y 29%, respectivamente;  $p=0.07$ ). La candidiasis orofaríngea afecta entre el 15% y 60% de las personas con neoplasias hematológicas u oncológicas durante los periodos de inmunosupresión; además, ésta ocurre entre el 7% y el 48% de las personas con infección por el VIH y >90% de las personas con enfermedad avanzada. En las personas gravemente inmunodeprimidas, las tasas de recaída son elevadas (30%-50%) y ocurre generalmente dentro de los 14 días de suspendido el tratamiento.<sup>8</sup>

<sup>7</sup> Horn DL, Neofytos D, Anaissie EJ, Fishman JA, Steinbach WJ, Olyaei AJ, et al. Epidemiology and outcomes of candidemia in 2019 patients: data from the prospective antifungal therapy alliance registry. *Clin Infect Dis.* 2009;48(12):1695-703.

<sup>8</sup> Pankhurst CL. Candidiasis (oropharyngeal) [Internet]. London: BMJ Publishing Group Limited; c2014 [Actualizado jul 2014; citado 10 oct 2014]. Disponible: <http://bestpractice.bmj.com/best-practice/evidence/background/1304.html>



La aspergilosis invasiva se observa en todas las regiones geográficas, por lo general en pacientes inmunodeprimidos como pacientes con cáncer y receptores de trasplantes; presentándose en los siguientes escenarios: trasplante alogénico de células madre (25%), neoplasias hematológicas (28%), trasplante de órgano sólido (9%), enfermedad pulmonar (9%), SIDA (8%), trasplante de células madre autólogo (7%), en tratamiento inmunosupresor (6%), otras condiciones subyacentes (6%), y en huéspedes no comprometidos (2%). En un estudio de vigilancia, la incidencia de *Aspergillus* invasiva a 12 meses después del trasplante de células madre (TCM) fue de 0.5% en receptores autólogos, 2.3% en receptores alogénicos con donantes emparentados con HLA compatibles, y 3.9% en pacientes con donantes no emparentados. Cuando la infección es diseminada o afecta al cerebro, la mortalidad es del 80% al 90%.<sup>9</sup>

En los seres humanos, las especies de *Fusarium* causan un amplio espectro de infecciones, incluyendo infecciones superficiales (tales como la queratitis y la onicomycosis), localmente invasivas, o diseminadas; éstas últimas ocurren casi exclusivamente en pacientes gravemente inmunocomprometidos. Algunas especies de *Fusarium* pueden también causar enfermedades alérgicas (sinusitis) en individuos inmunocompetentes y micotoxicosis en humanos y animales después de la ingestión de alimentos contaminados por la toxina producida por *Fusarium spp.*<sup>10</sup> La forma clínica de la infección depende del estado inmunitario del huésped y la vía de entrada del patógeno. En pacientes inmunocompetentes, la queratitis y la onicomycosis son las infecciones más comunes; mientras que la fusariosis invasiva se produce con mayor frecuencia entre receptores de trasplantes de células hematopoyéticas, la misma que se ha reportado en todo el mundo y puede ser adquirida tanto en la comunidad como en el ámbito hospitalario. La incidencia global de fusariosis entre los receptores de HCT y los pacientes con leucemia mieloide aguda (LMA) es baja, por lo general <1%. Sin embargo, en un estudio multicéntrico llevado a cabo entre 2007 y 2009 en Brasil, la fusariosis invasiva fue la segunda causa más común de enfermedad fúngica invasiva en pacientes con LMA (3.8%) y la causa más común entre los receptores HCT alogénicos (5.2%).<sup>11</sup>

La mucormycosis (zygomycosis, también llamado cigomicosis) es una infección poco común causada por organismos que pertenecen a un grupo de hongos llamados *Mucoromycotina* en el orden Mucorales. En un tiempo estos hongos fueron llamados *Zygomycota*, pero este nombre científico fue cambiado recientemente. Estos hongos se encuentran normalmente en el suelo y están asociados a la descomposición de la materia orgánica, como hojas, pilas de abono, o madera podrida.<sup>12</sup> En seres humanos la mucormycosis se manifiesta por una variedad de diferentes síndromes, particularmente en pacientes inmunocomprometidos y con diabetes mellitus. Las infecciones rino-orbito-cerebrales y pulmonares devastadoras son los síndromes más comunes causados por este hongo. Su incidencia es difícil de estimar, ya que no es una enfermedad de notificación y el riesgo varía mucho entre diferentes poblaciones. Por ejemplo, en una revisión de 929 casos de mucormycosis que se reportaron entre 1940 y 2003, se reportó que la diabetes mellitus es el factor de riesgo más común, y se encuentra en el 36% de los casos, seguido de neoplasias hematológicas (17%) y trasplante de órgano sólido o trasplante de células hematopoyéticas (12%); mientras, que en otro estudio de 101

<sup>9</sup> BestPractice. Aspergillosis: Epidemiology [Internet]. London: BMJ Publishing Group Limited; c2014 [Actualizado 03 abr 2014; citado 10 oct 2014]. Disponible: <http://bestpractice.bmj.com/best-practice/monograph/425/basics/epidemiology.html>

<sup>10</sup> Nucci M, Anaissie E. *Fusarium* infections in immunocompromised patients. *Clin Microbiol Rev.* 2007;20(4):695-704.

<sup>11</sup> Wingard JR. Mycology, pathogenesis, and epidemiology of *Fusarium* infection [Internet]. Version 11.0. Netherlands: UpToDate - Wolters Kluwer Health; c2014 [Actualizado 28 ene 2014; citado 10 oct 2014]. Disponible: [http://www.uptodate.com/contents/mycology-pathogenesis-and-epidemiology-of-fusarium-infection?source=search\\_result&search=fusariosis&selectedTitle=3-48#H4](http://www.uptodate.com/contents/mycology-pathogenesis-and-epidemiology-of-fusarium-infection?source=search_result&search=fusariosis&selectedTitle=3-48#H4)

<sup>12</sup> Centers for Disease Control and Prevention. Fungal diseases: Mucormycosis [Internet]. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention; c2014 [Actualizado 13 feb 2014; citado 10 oct 2014]. Disponible: <http://www.cdc.gov/fungal/diseases/mucormycosis/>



pacientes diagnosticados con esta enfermedad entre 2005 y 2007 en Francia, la neoplasia hematológica fue el factor de riesgo más frecuente y se presentó en el 50% de los pacientes, seguido de diabetes en un 23% y por traumatismos en un 18%.<sup>13</sup>

La Cromoblastomycosis es una micosis subcutánea crónica causada por hongos dimórficos, filamentosos de la familia Dematiaceae. Clínicamente, la enfermedad se caracteriza por el desarrollo de placas verrugosas, escamosas, discrómicas, así como parches atróficos y lesiones ulcerosas. Esta infección muestra un marcado predominio en hombres que mujeres, en una proporción de 5:1 a 9:1; con una preponderancia de 78% a 82% en el sexo masculino. La Cromoblastomycosis ocurre con igual frecuencia en personas de ascendencia Europea, Asiática, Latina, y Africana. Sin embargo, se ha observado una mayor frecuencia en pacientes inmunodeprimidos después de un trasplante renal o en tratamiento con corticosteroides; además, de un aumento de la correlación con enfermedades malignas.<sup>14</sup>

Micetoma es una infección subcutánea crónica causada por actinomicetos microaerófilos (denominada actinomicetoma) y por hongos verdaderos (denominada, eumicetoma). Más de 20 especies de hongos y bacterias pueden causar micetoma; la proporción de casos de micetoma entre bacterias (actinomicetoma) y hongos (eumicetoma) es 197:67. Micetoma es endémica en África, desde Sudán y Somalia a través de Mauritania y Senegal; otros países endémicos incluyen México y la India; también se pueden encontrar en los nativos de las zonas de Centro y Sudamérica y en el Medio o Lejano Oriente entre las latitudes 15°S y 30°N. Eumicetoma es más común en áreas donde la precipitación promedio es escasa (es decir, <350mm), mientras que actinomicetoma tiende a aparecer en zonas con abundantes precipitaciones (> 600mm), también se ha descrito en el sudeste asiático.<sup>15</sup>

#### IV. Tratamiento

Al igual que otros agentes triazoles, el posaconazol bloquea la síntesis de ergosterol, el principal esteroide en la membrana celular fúngica, e inhibe la enzima 14 $\alpha$ -desmetilasa (CYP51 o Erg11p), un citocromo P450 (CYP) enzima codificada por *ERG11*. El posaconazol es un potente inhibidor de CYP51 en *Candida spp.*, *Aspergillus spp.* y patógenos representativos de la clase zigomicetos. La concentración requerida para inhibir la síntesis de ergosterol en 50% en *Candida albicans* cepa C43, es de 0.007g/mL para posaconazol e itraconazol, 1.5mg/mL para fluconazol y 0.03g/mL para voriconazol. Estructuralmente, el posaconazol es más similar al itraconazol. La cadena lateral ampliada de posaconazol puede resultar en una afinidad de unión más fuerte a CYP51 en comparación con fluconazol o voriconazol, que carecen de este sustituyente, haciendo que sea menos susceptible a las mutaciones en esta enzima.<sup>16</sup>

La suspensión oral, debe agitarse bien antes de usar y ser administrado durante o dentro de los 20 minutos siguientes a una comida completa o un suplemento nutricional líquido por vía oral; alternativamente, el posaconazol puede administrarse con una bebida carbonatada ácida (por ejemplo, ginger ale). En pacientes capaces de tragar, la suspensión oral se administra utilizando la cuchara de dosificación. Por otro lado, las tabletas (de liberación retardada), deben tragarse enteras, sin dividir las, aplastarse, ni

<sup>13</sup> Cox GM. Mucormycosis (zygomycosis) [Internet]. Version 23.0. Netherlands: UpToDate - Wolters Kluwer Health; c2014 [Actualizado 18 ago 2014; citado 10 oct 2014]. Disponible: [http://www.uptodate.com/contents/mucormycosis-zygomycosis?source=search\\_result&search=zigomicosis&selectedTitle=1-62#H368730430](http://www.uptodate.com/contents/mucormycosis-zygomycosis?source=search_result&search=zigomicosis&selectedTitle=1-62#H368730430)

<sup>14</sup> López Martínez R, Méndez Tovar LJ. Chromoblastomycosis. Clin Dermatol. 2007 Mar-Apr;25(2):188-94.

<sup>15</sup> Anía BJ. Mycetoma [Internet]. New York: Medscape - WebMD; c2014 [Actualizado 25 jun 2013; citado 10 oct 2014]. Disponible: <http://emedicine.medscape.com/article/211459-overview>

<sup>16</sup> Keating GM. Posaconazole. Drugs. 2005;65(11):1553-67.

masticarse, y deben administrarse con alimentos. Cabe señalar, que la eficacia del posaconazol depende de su adecuada absorción en tubo digestivo y las subsecuentes concentraciones plasmáticas dependientes del consumo de alimentos. Además, las concentraciones plasmáticas medias más bajas se han asociado con un mayor riesgo de fracaso de tratamiento.<sup>17</sup>

## Recomendaciones de Guías de Práctica Clínica (GPC)

### a. Infectious Diseases Society of America:<sup>18</sup>

*Treatment of Aspergillosis: Clinical Practice Guidelines of the Infectious Diseases Society of America.*

Actualización: 2008

La GPC, referente al tratamiento con posaconazol sólo lo recomienda como terapia de primera línea como profilaxis contra aspergilosis invasiva, y como terapia alternativa en otras indicaciones (**Tabla N° 1**).

*“La profilaxis antifúngica con posaconazol se recomienda en receptores de trasplante de células madre hematopoyéticas (TCMH) con enfermedad injerto contra huésped (EICH) que están en alto riesgo de aspergilosis invasiva y en pacientes con leucemia mielógena aguda o síndrome mielodisplásico que están en alto riesgo de aspergilosis invasiva (A-I). Itraconazol puede ser eficaz, pero la tolerabilidad limita su uso (B-I).”*

**Tabla N° 1:** Resumen de recomendaciones para el tratamiento de aspergilosis

Condición	Terapia <sup>a</sup>		Comentarios
	Primaria	Alternativa <sup>b</sup>	
<b>Aspergilosis pulmonar invasiva</b>	Voriconazol (6 mg/kg IV c/12 h por 1 día, seguido por 4 mg/kg IV c/12 h; la dosis oral es 200 mg c/12 h) [A-I]	L-AmB (3–5 mg/kg/día IV) [A-I], ABLC (5 mg/kg/día IV) [A-II], caspofungina (70 mg por 1 día IV y luego 50 mg/día IV) [B-II], micafungina (IV 100–150 mg/día; dosis no establecida <sup>c</sup> ) [B-II], <b>posaconazol</b> (200 mg QID inicialmente, luego 400 mg BID PO después de estabilización del paciente <sup>d</sup> ) [B-II], Itraconazole (dosis dependiente de la formulación) <sup>e</sup> [B-II]	La terapia combinada primaria, no se recomienda de forma rutinaria basado en la falta de datos clínicos; se puede considerar la adición de otro agente o cAmBio a otra clase de medicamentos en la terapia de rescate en pacientes individuales; la dosis de voriconazol en pacientes pediátricos es 5-7 mg/kg IV c/12 h y de caspofungina es 50 mg/m <sup>2</sup> /día; la experiencia clínica reportada con anidulafungina es limitada; la dosis de <b>posaconazol</b> en pacientes pediátricos no ha sido definida.
<b>Aspergilosis sinusal invasiva</b>	Similar a Aspergilosis pulmonar invasiva Voriconazol [B-III]	Similar a Aspergilosis pulmonar invasiva Formulaciones de AmB [A-III], <b>posaconazol</b> [B-III], caspofungina y micafungina [Datos limitados]	Similar a Aspergilosis pulmonar invasiva
<b>Aspergilosis traqueobronquial</b>	Similar a Aspergilosis pulmonar invasiva Voriconazol [B-II]	Similar a Aspergilosis pulmonar invasiva AmBFL [B-III], AmBd y AmBFL aerosol [C-III],	Similar a Aspergilosis pulmonar invasiva

<sup>17</sup> Posaconazole: Drug information [Internet]. Version 123.0. Lexicomp(R) - UpToDate; c2014 [citado 10 oct 2014]. Disponible: [http://www.uptodate.com/contents/posaconazole-drug-information?source=search\\_result&search=posaconazol&selectedTitle=1~82#F3339756](http://www.uptodate.com/contents/posaconazole-drug-information?source=search_result&search=posaconazol&selectedTitle=1~82#F3339756)

<sup>18</sup> Walsh TJ, Anaissie EJ, Denning DW, Herbrecht R, Kontoyannis DP, Marr KA, et al; Infectious Diseases Society of America. Treatment of aspergillosis: clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 2008;46(3):327-60.



Condición	Terapia <sup>a</sup>		Comentarios
	Primaria	Alternativa <sup>b</sup>	
<b>Aspergilosis pulmonar necrotizante crónica (Aspergilosis pulmonar invasiva subaguda)</b>	Similar a Aspergilosis pulmonar invasiva Itraconazol [B-III],	Similar a Aspergilosis pulmonar invasiva Voriconazol (y presumiblemente <b>posaconazol</b> ) [B-III]	Debido a que la aspergilosis pulmonar necrotizante crónica requiere un curso prolongado de terapia medida en meses, un triazol administrado por vía oral, es preferible a un agente administrado por vía parenteral, como voriconazol o itraconazol.
<b>Aspergilosis del SNC</b>	Similar a Aspergilosis pulmonar invasiva Voriconazol [A-II]	Similar a Aspergilosis pulmonar invasiva Itraconazol, <b>posaconazol</b> o AmBFL [B-III]	Esta infección se asocia con mayor mortalidad entre todos los diferentes patrones de aspergilosis invasiva; interacciones medicamentosas con la terapia anticonvulsiva
<b>Infecciones cardiacas por Aspergillus (endocarditis, pericarditis y miocarditis)</b>	... <sup>f</sup> ; Voriconazol [B-III]	Similar a Aspergilosis pulmonar invasiva Debido al potencial de recurrencias considerar tratamiento con azoles a largo plazo (voriconazol o <b>posaconazol</b> ) [C-III]	Lesiones Endocardiales causadas por especies de Aspergillus requieren resección quirúrgica; la pericarditis por aspergillus por lo general requiere pericardiectomía
<b>Osteomielitis y artritis séptica por Aspergillus</b>	... <sup>f</sup> ;	Similar a Aspergilosis pulmonar invasiva Voriconazol [B-II], formulaciones de AmB [B-II]	La resección quirúrgica de hueso y cartílago desvitalizado es importante para fines curativos
<b>Infecciones oftálmicas por Aspergillus (endofthalmitis y queratitis)</b>	AmB Intraocular con vitrectomía parcial <sup>f</sup> [B-III]	Similar a Aspergilosis pulmonar invasiva Voriconazol intravitreal o sistémica [B-III], antifúngicos tópicos y formulaciones de AmB, voriconazol o itraconazol [B-III]; datos limitados con equinocandinas.	La terapia sistémica puede ser beneficioso en el tratamiento de la endofthalmitis por Aspergillus; se recomienda intervención y manejo oftalmológico para todas las formas de infección ocular; está indicado el tratamiento tópico para la queratitis.
<b>Aspergilosis cutánea</b>	... <sup>f</sup> ; Voriconazol [A-I]	Similar a Aspergilosis pulmonar invasiva L-AmB [A-I], <b>posaconazol</b> , itraconazol o una equinocandina [B-II]	La resección quirúrgica está indicada cuando sea posible
<b>Peritonitis por Aspergillus</b>	... <sup>f</sup> ; Diálisis intraperitoneal con AmB, en adición con AmB IV [B-III].	Similar a Aspergilosis pulmonar invasiva Itraconazol, o Voriconazol o <b>posaconazol</b> [C-III]	...
<b>Terapia antifúngica empírica y preventiva</b>	Para terapia empírica, L-AmB (3 mg/kg/día IV), caspofungina (70 mg por 1 día IV y luego 50 mg/día IV), itraconazol (200 mg c/día IV o 200 mg BID), voriconazol (6 mg/kg IV c/12h por 1 día, luego 3 mg/kg IV c/12 h; la dosis oral es 200 mg c/12 h) [A-I]	...	La terapia preventiva es una extensión lógica de la terapia antifúngica empírica en una población de alto riesgo con evidencia de infección fúngica invasiva (por ejemplo, infiltrado pulmonar o resultado positivo del ensayo de galactomanano)
<b>Profilaxis contra la aspergilosis invasiva</b>	<b>Posaconazol</b> (200mg c/8h) [A-I]	Itraconazol (200mg c/12 h IV durante 2 días, luego 200 mg c/24 h IV) o itraconazol (200 mg VO c/12 h) [B-II]; micafungina (50 mg/día)	La eficacia de la profilaxis con <b>posaconazol</b> ha sido demostrada en pacientes de alto riesgo (pacientes con GVHD y pacientes neutropénicos con AML y MDS)
<b>Aspergiloma<sup>g</sup></b>	Ninguna terapia o resección quirúrgica	Itraconazol o voriconazol y presumiblemente <b>posaconazol</b> [B-III]; similar a la aspergilosis pulmonar invasiva	El papel de la terapia médica en el tratamiento del aspergiloma es incierto; la penetración en cavidades preexistentes puede ser mínimo con AmB, pero excelente con itraconazol



Condición	Terapia <sup>a</sup>		Comentarios
	Primaria	Alternativa <sup>b</sup>	
<b>Aspergilosis pulmonar cavitaria crónica<sup>c</sup></b>	Itraconazol o voriconazol [B-III]	Similar a Aspergilosis pulmonar invasiva	Defectos inmunes innatos demostrados en la mayoría de estos pacientes; puede ser necesaria la terapia a largo plazo; la resección quirúrgica puede conducir a complicaciones significativas; respuestas anecdóticas a IFN-γ
<b>Aspergilosis broncopulmonar alérgica</b>	Itraconazol [A-I]	Voriconazole (200mg VO c/12 h) o <b>posaconazol</b> (400mg VO BID)	Los corticosteroides son una piedra angular de la terapia; el itraconazol tiene un efecto ahorrador de corticosteroides demostrable
<b>Sinusitis alérgica por aspergillus</b>	Ninguno o itraconazol [C-III]	Pocos datos en otros agentes	...

Abreviaturas: ABLC, AmB complejo lipídico; AmB, amfoterina B; AML, leucemia mielógena aguda; BID, dos veces al día; GVHD, Enfermedad de injerto contra huésped; IV, intravenosa; L-AMB, AmB liposomal; MDS, síndrome mielodisplásico; VO, por vía oral; QID, 4 veces al día.

<sup>a</sup> La duración de la terapia para la mayoría de las condiciones de aspergilosis no se ha definido de manera óptima. La mayoría de los expertos intentan tratar la infección pulmonar hasta la resolución o estabilización de todas las manifestaciones clínicas y radiográficas. Otros factores incluyen el sitio de la infección (por ejemplo, osteomielitis), el nivel de inmunosupresión, y extensión de la enfermedad. La reversión de la inmunosupresión, si es posible, es importante para un resultado favorable en la aspergilosis invasiva.

<sup>b</sup> Terapia alternativa (salvamento) para pacientes refractarios o intolerantes a la terapia antifúngica primaria.

<sup>c</sup> La Micafungina ha sido evaluado como terapia de rescate para la aspergilosis invasiva pero permanece en fase de investigación para esta indicación, y la dosis no ha sido establecida.

<sup>d</sup> posaconazol ha sido aprobado para el tratamiento de la aspergilosis invasiva en la Unión Europea, pero no ha sido evaluado como terapia primaria para la aspergilosis invasiva.

<sup>e</sup> La dosis de itraconazol en el tratamiento de la aspergilosis pulmonar invasiva depende de la formulación. La dosis en comprimidos es 600 mg/día durante 3 días, seguido por 400 mg/día. Aunque ha sido usado en algunos reportes de casos, la solución oral no tiene licencia para el tratamiento de la aspergilosis invasiva. La formulación parenteral ha sido estudiada en una serie limitada usando una dosis de 200 mg c/12 h IV durante 2 días, seguido de 200 mg/día (no se ha definido si esta es una dosis óptima).

<sup>f</sup> La mayoría de estos casos han sido tratados principalmente con AmB desoxicolato en reportes de casos individuales. A pesar de la preponderancia de los casos tratados con voriconazol en el ensayo clínico aleatorizado en aspergilosis invasiva pulmonar, el éxito del tratamiento de otros casos de infección extrapulmonar y diseminada permite inferir que el voriconazol también sería eficaz en estos casos, por lo que el voriconazol se recomienda como terapia primaria para la mayoría de estos pacientes.

<sup>g</sup> Una clasificación más reciente divide aspergiloma en 2 categorías: cavitaria crónica y aspergiloma simple. Este último no requiere la terapia antifúngica pero sí requiere tratamiento quirúrgico en algunas circunstancias, y el primero requiere terapia antifúngica a largo plazo.

## **b. Infectious Diseases Society of America:<sup>19</sup>**

### **Clinical Practice Guidelines for the Management of Candidiasis: 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America**

Actualización: 2009

Esta GPC establece lo siguiente: *"El posaconazol no tiene una indicación en la terapia para candidiasis primaria. No obstante, ha demostrado actividad in vitro contra especies de Candida similar a voriconazol, pero los datos clínicos no son suficientes para hacer una recomendación basada en evidencia para el tratamiento de candidiasis, excepto en candidiasis orofaríngea. El posaconazol está disponible actualmente sólo en forma de suspensión oral con una alta biodisponibilidad oral, especialmente cuando se administra con alimentos grasos; sin embargo, la absorción se satura a niveles de dosificación relativamente modestos. Por lo tanto, a pesar de una vida media de eliminación prolongada (124h), el fármaco debe ser administrado varias veces al día (por ejemplo, 200mg 4 veces al día o 400mg dos veces al día). De manera similar a las cápsulas de itraconazol, la absorción de posaconazol es óptima en un entorno gástrico ácido."*

*"El posaconazol ha demostrado ser eficaz como profilaxis contra infecciones fúngicas invasivas en pacientes neutropénicos de alto riesgo y en receptores de trasplante de células madre hematopoyéticas alogénicas, pero su papel como terapia empírica no se ha determinado."*

<sup>19</sup> Pappas PG, Kauffman CA, Andes D, Benjamin DK Jr, Calandra TF, Edwards JE Jr, et al; Infectious Diseases Society of America. Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 2009;48(5):503-35.





En la **Tabla N° 2**, se resume las recomendaciones de la GPC, para el manejo de candidiasis, por condición o grupo de tratamiento.

**Tabla N° 2:** Resumen de recomendaciones para el tratamiento de candidiasis

Condition or treatment group	Therapy		
	Primary	Alternative	Comments
<b>Candidemia</b>			
Nonneutropenic adults	Fluconazole 800-mg (12-mg/kg) loading dose, then 400 mg (6 mg/kg) daily or an echinocandin <sup>a</sup> (A-I). For species-specific recommendations, see text.	LFAmB 3–5 mg/kg daily; or AmB-d 0.5–1 mg/kg daily; or voriconazole 400 mg (6 mg/kg) bid for 2 doses, then 200 mg (3 mg/kg) bid (A-II)	Choose an echinocandin for moderately severe to severe illness and for patients with recent azole exposure. Transition to fluconazole after initial echinocandin is appropriate in many cases. Remove all intravascular catheters, if possible. Treat 14 days after first negative blood culture result and resolution of signs and symptoms associated with candidemia. Ophthalmological examination recommended for all patients.
Neutropenic patients	An echinocandin <sup>a</sup> or LFAmB 3–5 mg/kg daily (A-II). For species-specific recommendations, see text.	Fluconazole 800-mg (12-mg/kg) loading dose, then 400 mg (6 mg/kg) daily; or voriconazole 400 mg (6 mg/kg) bid for 2 doses then 200 mg (3 mg/kg) bid (B-III)	An echinocandin or LFAmB is preferred for most patients. Fluconazole is recommended for patients without recent azole exposure and who are not critically ill. Voriconazole is recommended when additional coverage for molds is desired. Intravascular catheter removal is advised but is controversial.
<b>Suspected candidiasis treated with empiric antifungal therapy</b>			
Nonneutropenic patients	Treat as above for candidemia. An echinocandin or fluconazole is preferred (B-III).	LFAmB 3–5 mg/kg daily or AmB-d 0.5–1 mg/kg daily (B-III)	For patients with moderately severe to severe illness and/or recent azole exposure, an echinocandin is preferred. The selection of appropriate patients should be based on clinical risk factors, serologic tests, and culture data. Duration of therapy is uncertain, but should be discontinued if cultures and/or serodiagnostic tests have negative results.
Neutropenic patients	LFAmB 3–5 mg/kg daily, caspofungin 70-mg loading dose, then 50 mg daily (A-II), or voriconazole 400 mg (6 mg/kg) bid for 2 doses then 200 mg (3 mg/kg) bid (B-I).	Fluconazole 800-mg (12-mg/kg) loading dose, then 400 mg (6 mg/kg) daily; or itraconazole 200 mg (3 mg/kg) bid (B-I)	In most neutropenic patients, it is appropriate to initiate empiric antifungal therapy after 4 days of persistent fever despite antibiotics. Serodiagnostic tests and CT imaging may be helpful. Do not use an azole in patients with prior azole prophylaxis.
<b>Urinary tract infection</b>			
Asymptomatic cystitis	Therapy not usually indicated, unless patients are at high risk (e.g., neonates and neutropenic adults) or undergoing urologic procedures (A-III)	—	Elimination of predisposing factors recommended. For high-risk patients, treat as for disseminated candidiasis. For patients undergoing urologic procedures, fluconazole, 200–400 mg (3–6 mg/kg) daily or AmB-d 0.3–0.6 mg/kg daily for several days before and after the procedure.
Symptomatic cystitis	Fluconazole 200 mg (3 mg/kg) daily for 2 weeks (A-III)	AmB-d 0.3–0.6 mg/kg for 1–7 days; or flucytosine 25 mg/kg qid for 7–10 days (B-III)	Alternative therapy as listed is recommended for patients with fluconazole-resistant organisms. AmB-d bladder irrigation is recommended only for patients with refractory fluconazole-resistant organisms (e.g., <i>Candida krusei</i> and <i>Candida glabrata</i> ).
Pyelonephritis	Fluconazole 200–400 mg (3–6 mg/kg) daily for 2 weeks (B-III)	AmB-d 0.5–0.7 mg/kg daily with or without 5-FC 25 mg/kg qid; or 5-FC alone for 2 weeks (B-III)	For patients with pyelonephritis and suspected disseminated candidiasis, treat as for candidemia.



Tabla N° 2: Resumen de recomendaciones para el tratamiento de candidiasis (continuación)

Condition or treatment group	Therapy		Comments
	Primary	Alternative	
Urinary fungus balls	Surgical removal strongly recommended (B-III); fluconazole 200-400 mg (3-6 mg/kg) daily; or AmB-d 0.5-0.7 mg/kg daily with or without 5-FC 25 mg/kg qid (B-III)	...	Local irrigation with AmB-d may be a useful adjunct to systemic antifungal therapy.
Vulvovaginal candidiasis	Topical agents or fluconazole 150 mg single dose for uncomplicated vaginitis (A-I)	...	Recurrent vulvovaginal candidiasis is managed with fluconazole 150 mg weekly for 6 months after initial control of the recurrent episode. For complicated vulvovaginal candidiasis, see section VI.
Chronic disseminated candidiasis	Fluconazole 400 mg (6 mg/kg) daily for stable patients (A-III); LFAmB 3-5 mg/kg daily or AmB-d 0.5-0.7 mg/kg daily for severely ill patients (A-III); after patient is stable, change to fluconazole (B-III)	An echinocandin <sup>a</sup> for several weeks followed by fluconazole (B-III)	Transition from LFAmB or AmB-d to fluconazole is favored after several weeks in stable patients. Duration of therapy is until lesions have resolved (usually months) and should continue through periods of immunosuppression (e.g., chemotherapy and transplantation).
<b>Candida osteoarticular infection</b>			
Osteomyelitis	Fluconazole 400 mg (6 mg/kg) daily for 6-12 months or LFAmB 3-5 mg/kg daily for several weeks, then fluconazole for 6-12 months (B-III)	An echinocandin <sup>a</sup> or AmB-d 0.5-1 mg/kg daily for several weeks then fluconazole for 6-12 months (B-III)	Duration of therapy usually is prolonged (6-12 months). Surgical debridement is frequently necessary.
Septic arthritis	Fluconazole 400 mg (6 mg/kg) daily for at least 6 weeks or LFAmB 3-5 mg/kg daily for several weeks, then fluconazole to completion (B-III)	An echinocandin <sup>a</sup> or AmB-d 0.5-1 mg/kg daily for several weeks then fluconazole to completion (B-III)	Duration of therapy usually is for at least 6 weeks, but few data are available. Surgical debridement is recommended for all cases. For infected prosthetic joints, removal is recommended for most cases.
CNS candidiasis	LFAmB 3-5 mg/kg with or without 5-FC 25 mg/kg qid for several weeks, followed by fluconazole 400-800 mg (6-12 mg/kg) daily (B-III)	Fluconazole 400-800 mg (6-12 mg/kg) daily for patients unable to tolerate LFAmB	Treat until all signs and symptoms, CSF abnormalities, and radiologic abnormalities have resolved. Removal of intraventricular devices is recommended.
Candida endophthalmitis	AmB-d 0.7-1 mg/kg with 5-FC 25 mg/kg qid (A-III); or fluconazole 6-12 mg/kg daily (B-III); surgical intervention for patients with severe endophthalmitis or vitritis (B-III)	LFAmB 3-5 mg/kg daily; voriconazole 6 mg/kg q12h for 2 doses, then 3-4 mg/kg q12h; or an echinocandin <sup>a</sup> (B-III)	Alternative therapy is recommended for patients intolerant of or experiencing failure of AmB and 5-FC therapy. Duration of therapy is at least 4-6 weeks as determined by repeated examinations to verify resolution. Diagnostic vitreal aspiration should be done if etiology unknown.
<b>Candida infection of the cardiovascular system</b>			
Endocarditis	LFAmB 3-5 mg/kg with or without 5-FC 25 mg/kg qid; or AmB-d 0.6-1 mg/kg daily with or without 5-FC 25 mg/kg qid; or an echinocandin <sup>a</sup> (B-III)	Step-down therapy to fluconazole 400-800 mg (6-12 mg/kg) daily for susceptible organism in stable patient with negative blood culture results (B-III)	Valve replacement is strongly recommended. For those who are unable to undergo surgical removal of the valve, chronic suppression with fluconazole 400-800 mg (6-12 mg/kg) daily is recommended. Lifelong suppressive therapy for prosthetic valve endocarditis if valve cannot be replaced is recommended.
Pericarditis or myocarditis	LFAmB 3-5 mg/kg daily; or fluconazole 400-800 mg (6-12 mg/kg) daily; or an echinocandin <sup>a</sup> (B-III)	After stable, step-down therapy to fluconazole 400-800 mg (6-12 mg/kg) daily (B-III)	Therapy is often for several months, but few data are available. A pericardial window or pericardiectomy is recommended.
Suppurative thrombophlebitis	LFAmB 3-5 mg/kg daily; or fluconazole 400-800 mg (6-12 mg/kg) daily; or an echinocandin <sup>a</sup> (B-III)	After stable, step-down therapy to fluconazole 400-800 mg (6-12 mg/kg) daily (B-III)	Surgical incision and drainage or resection of the vein is recommended if feasible. Treat for at least 2 weeks after candidemia has cleared.



Tabla N° 2: Resumen de recomendaciones para el tratamiento de candidiasis (continuación)

Condition or treatment group	Therapy		
	Primary	Alternative	Comments
Infected pacemaker, ICD, or VAD	LFAmB 3–5 mg/kg with or without 5-FC 25 mg/kg qid; or AmB-d 0.6–1 mg/kg daily with or without 5-FC 25 mg/kg qid; or an echinocandin <sup>b</sup> (B-III)	Step-down therapy to fluconazole 400–800 mg (6–12 mg/kg) daily for susceptible organism in stable patient with negative blood culture results (B-III)	Removal of pacemakers and ICDs strongly recommended. Treat for 4–6 weeks after the device removed. For VAD that cannot be removed, chronic suppressive therapy with fluconazole is recommended.
Neonatal candidiasis	AmB-d 1 mg/kg daily (A-II); or fluconazole 12 mg/kg daily (B-III) for 3 weeks	LFAmB 3–5 mg/kg daily (B-III)	A lumbar puncture and dilated retinal examination should be performed on all neonates with suspected invasive candidiasis. Intravascular catheter removal is strongly recommended. Duration of therapy is at least 3 weeks. LFAmB used only if there is no renal involvement. Echinocandins should be used with caution when other agents cannot be used.
Candida isolated from respiratory secretions	Therapy not recommended (A-III)	...	Candida lower respiratory tract infection is rare and requires histopathologic evidence to confirm a diagnosis.
Nongenital mucocutaneous candidiasis			
Oropharyngeal	Clotrimazole troches 10 mg 5 times daily; nystatin suspension or pastilles qid (B-II); or fluconazole 100–200 mg daily (A-I)	Itraconazole solution 200 mg daily; or posaconazole 400 mg qd (A-II); or voriconazole 200 mg bid; or AmB oral suspension (B-III); IV echinocandin <sup>a</sup> or AmB-d 0.3 mg/kg daily (B-II)	Fluconazole is recommended for moderate-to-severe disease, and topical therapy with clotrimazole or nystatin is recommended for mild disease. Treat uncomplicated disease for 7–14 days. For refractory disease, itraconazole, voriconazole, posaconazole, or AmB suspension is recommended.
Esophageal	Fluconazole 200–400 mg (3–6 mg/kg) daily (A-I); an echinocandin <sup>a</sup> ; or AmB-d 0.3–0.7 mg/kg daily (B-II)	Itraconazole oral solution 200 mg daily; or posaconazole 400 mg bid; or voriconazole 200 mg bid (A-III)	Oral fluconazole is preferred. For patients unable to tolerate an oral agent, IV fluconazole, an echinocandin, or AmB-d is appropriate. Treat for 14–21 days. For patients with refractory disease, the alternative therapy as listed or AmB-d or an echinocandin is recommended.

**NOTE.** AmB, amphotericin B; AmB-d, amphotericin B deoxycholate; bid, twice daily; ICD, implantable cardiac defibrillator; IV, intravenous; LFAmB, lipid formulation of amphotericin B; qid, 4 times daily; VAD, ventricular assist device; 5-FC, flucytosine.

<sup>a</sup> Echinocandin dosing in adults is as follows: anidulafungin, 200-mg loading dose, then 100 mg/day; caspofungin, 70-mg loading dose, then 50 mg/day; and micafungin, 100 mg/day.

<sup>b</sup> For patients with endocarditis and other cardiovascular infections, higher daily doses of an echinocandin may be appropriate (e.g., caspofungin 50–150 mg/day, micafungin 100–150 mg/day, or anidulafungin 100–200 mg/day).

### c. Infectious Diseases Society of America:<sup>20</sup>

*Clinical Practice Guideline for the Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with Cancer: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America.*

Actualización: 2010

Las recomendaciones de la GPC en cuanto a la conveniencia de profilaxis antifúngica y qué agentes antifúngicos deben indicarse, establece lo siguiente:

*“La profilaxis contra la infección por Candida se recomienda en los grupos de pacientes en los que el riesgo de infección por Candida invasiva es sustancial, como en trasplante de células madre hematopoyéticas (TCMH) alogénicos o en sometidos a*

<sup>20</sup> Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, Boeckh MJ, Ito JI, Mullen CA, et al; Infectious Diseases Society of America. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the infectious diseases society of america. Clin Infect Dis. 2011 Feb 15;52(4):e56-93



*quimioterapia intensiva de inducción de remisión o de inducción de rescate en leucemia aguda (A-I). El fluconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol, micafungina y caspofungina son consideradas alternativas aceptables."*

*"La profilaxis contra infecciones por Aspergillus invasivas con posaconazol debe considerarse en pacientes seleccionados >13 años de edad que se someten a quimioterapia intensiva para leucemia mieloide aguda (LMA) o síndrome mielodisplásico (MDS), en quienes el riesgo de aspergilosis invasiva sin profilaxis es sustancial (B-I)."*

Además con respecto a la duración de la profilaxis la GPC establece las siguientes pautas y recomendaciones:

*"La profilaxis antifúngica no se recomienda para los pacientes en los que la duración prevista de la neutropenia es decir, 7 días (A-III)."*

*"Debido a que la duración prolongada de la neutropenia se asocia con el desarrollo de la aspergilosis invasiva, muchos expertos recomiendan un agente activo contra mohos en la profilaxis de receptores de TCMH con neutropenia prolongada anticipada de períodos de al menos 14 días o un período prolongado de neutropenia inmediatamente antes del TCMH."*

**"La duración adecuada de la profilaxis anti-moho en pacientes de alto riesgo es incierta. El momento de suspensión de la profilaxis en pacientes con leucemia aguda generalmente coincide con la reconstitución mieloide. Los receptores de trasplante de aloginjerto de CMH deben recibir profilaxis durante y posterior al período de neutropenia, debido a ventajas demostradas en la supervivencia en pacientes quienes continúan la profilaxis por largos períodos después del injerto, por lo menos 75 días después del trasplante, o hasta el cese de la terapia inmunosupresora."**

**d. Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO).<sup>21</sup>**

*Treatment of invasive fungal infections in cancer patients—updated recommendations of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO).*

Actualización: 2014

Las recomendaciones de este documento respecto al tratamiento de **aspergilosis** invasiva en pacientes oncohematológicos, indica lo siguiente con respecto al posaconazol: "... el posaconazol está recomendado como tratamiento de rescate en este grupo de pacientes (BII)". Respecto al tratamiento de la candidemia indica que "... se carecen de datos sobre el efecto de itraconazol y posaconazol en la candidemia".

En el tratamiento de la mucormicosis; "En conjunto, la mayoría de los datos, incluyendo los resultados del factor pronóstico en el análisis multivariado, apoyar el uso de la amfotericina B liposomal 5mg/kg/día (AII) y dosis 5-10mg/kg/día (AIII), mientras amfotericina B complejo lipídico y posaconazol 4x200mg/día se recomienda con menor fuerza (BII) en el tratamiento de primera línea. En tratamiento de segunda línea se recomienda posaconazol (AII), mientras que las tres formulaciones basadas en lípidos de amfotericina B pueden ser usadas como alternativas (BII)".

<sup>21</sup> Mousset S, Buchheidt D, Heinz W, Ruhnke M, Cornely OA, Egerer G, et al. Treatment of invasive fungal infections in cancer patients—updated recommendations of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO). Ann Hematol. 2014;93(1):13-32.



Para el tratamiento de la fusariosis se indica lo siguiente; "... El voriconazol se ha utilizado en los últimos años con éxito para tratar la fusariosis invasiva (BII). El posaconazol (BIII) o ABLC (BIII) podrían utilizarse como opciones alternativas de tratamiento". (Tabla N° 3)

**Tabla N° 3:** Tratamiento de infecciones fúngicas en pacientes hemato-oncológicos

Aspergilosis			Candidiasis		Mucormicosis	Fusariosis
Pulmonar invasiva	Infección del SNC	Sinusitis	Candidemia	Candidiasis hepatoesplénica		
<b>1° línea</b> Voriconazol (AI) AmBL (AII) Caspofungina (CIII) AmBCL (CIII) Anidolofungina +Voriconazol (CIII) AmBd (EI)	Voriconazol (AII) AmBL (≥5 mg/kg) (BIII) Intervención quirúrgica (AII)	Antifúngicos: ver aspergilosis pulmonar invasiva; Intervención quirúrgica (BII)	<b>Pacientes neutropénicos:</b> Equinocandinas (BI) AmBL (BI)	<b>Pacientes neutropénicos:</b> AmBL/AmBCL (BIII) Equinocandinas (BIII) Voriconazol (CIII)	<b>1° línea</b> AmBL (≥5 mg/kg) (AII) AmBCL (BII) Posaconazol (BII) AmBFL + caspofungina (CIII)	Voriconazol (BII) AmBL (≥5 mg/kg) (BII) AmBCL (BIII)
<b>2° línea</b> Voriconazol (BII) Caspofungina (BII) Posaconazol (BII) AmBL (BII) AmBCL (BII) Micafungina (CIII) Voriconazol + Caspofungina (CIII)			<b>Pacientes no neutropénicos:</b> Equinocandinas (AI) AmBL (AI) Voriconazol (AI) Fluconazol (AI)	<b>Pacientes no neutropénicos:</b> Fluconazol (BIII) Esteroides (CIII)	<b>2° línea</b> Posaconazol (AII) AmBL (≥5 mg/kg) (BII) AmBCL (BII)	Adicional Desbridamiento quirúrgico

**e. Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica.<sup>22</sup>**

*Recomendaciones sobre el tratamiento de la candidiasis invasiva y otras infecciones por levaduras de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC).*

Actualización: 2011

Para el tratamiento de la candidiasis invasiva (CI) en el tratamiento oncohematológico, la SEIMC precisa lo siguiente:

*"Entre los azoles, el fluconazol ha demostrado tener una gran eficacia en el tratamiento de la candidiasis en paciente neutropénico, aunque la mayoría de los estudios no estaban diseñados específicamente para estos pacientes. El fluconazol es igual de eficaz y mejor tolerado que la amfotericina B deoxicolato, que fue el tratamiento estándar de la CI en estos pacientes durante mucho tiempo. En cuanto al resto de los azoles, el voriconazol presentó igual efectividad (41%) y mejor tolerancia que amfotericina B deoxicolato en pacientes no neutropénicos. No existen datos concluyentes respecto a itraconazol ni a posaconazol como tratamiento primario de la CI."*

Así mismo, en cuanto al tratamiento con posaconazol, en esta publicación se concluye que: *"... La experiencia clínica publicada en el tratamiento de la candidiasis sistémica con itraconazol o posaconazol es limitada. En cualquier caso, ambos triazoles no*

<sup>22</sup> Aguado JM, Ruiz-Camps I, Muñoz P, Mensa J, Almirante B, Vázquez L, et al; Grupo de Estudio de Micología Médica de la SEIMC (GEMICOMED). Recomendaciones sobre el tratamiento de la candidiasis invasiva y otras infecciones por levaduras de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC). Actualización 2011. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2011;29(5):345-61.



ofrecen ventajas frente al fluconazol debido, entre otros factores, a que su concentración sérica es impredecible y muy variable."

**f. Nottingham University Hospitals [NHS]:<sup>23</sup>**

*Clinical Guideline for the prophylaxis and treatment of fungal infections in Haematology patients.*

Actualización: 2012

La presente GPC, establece que los pacientes hematológicos pueden ser estratificados en aquellos que tienen un alto riesgo de infección fúngica invasiva y un riesgo normal o bajo de infección fúngica, dependiendo de la intensidad del tratamiento que están recibiendo, probable duración de la neutropenia y si tienen o no han tenido un episodio previo probable o confirmado de infección fúngica invasiva. En este sentido, en pacientes de alto riesgo se recomienda lo siguiente:

*"... prescribir dosis bajas de amfotericina B complejo lipídico o liposomal 1mg/kg/día (~100mg/día) por tres semanas IV hasta conteo absoluto de neutrófilos > 0.5 (usual en pacientes transplantados y con Leucemia Linfocítica Aguda (LLA); o Posaconazol 200mg VO TID (usual en pacientes con Leucemia Mieloide Aguda pero no con LLA)" (4).*

Además, menciona que posaconazol oral puede ser considerado en pacientes con infecciones sospechosas por Mucor (infección micótica sinusal). La dosis usual de tratamiento es 400mg BID (10mL) con alimentos o 200mg QID si los alimentos no son tolerados o hay factores de riesgo de mala absorción.

## Recomendaciones de acuerdo a sumarios

### DynaMed<sup>24</sup>:

**Candidiasis esofágica:** Para las infecciones resistentes a fluconazol, las alternativas preferidas son la solución oral de itraconazol, posaconazol oral o voriconazol oral o IV; otras alternativas son las equinocandinas IV (caspofungina, micafungina, anidulafungina) o amfotericina B IV. Para el tratamiento de la candidiasis esofágica en adultos y adolescentes infectados con VIH, la CDC, NIH, e IDSA recomiendan fluconazol oral o IV como fármaco de elección y la solución oral de itraconazol como una alternativa preferida. Otras alternativas incluyen una equinocandina IV (caspofungina, micafungina, anidulafungina), voriconazol oral o IV, posaconazol oral, o amfotericina B IV. Para la candidiasis esofágica refractaria incluyendo infecciones resistentes al fluconazol, en adultos y adolescentes infectados por VIH, se prefiere la solución oral de itraconazol o posaconazol oral; los tratamientos alternativos son la amfotericina B IV, una equinocandina IV, o voriconazol oral o IV. Aunque la terapia de mantenimiento o supresión a largo plazo de rutina (profilaxis secundaria) para prevenir recaídas o recurrencia usualmente no se recomienda en pacientes con candidiasis esofágica tratados, los pacientes con recidivas frecuentes o graves de candidiasis esofágica (incluyendo adultos, adolescentes y niños infectados con VIH) pueden beneficiarse de la profilaxis secundaria con fluconazol o posaconazol por vía oral; Sin embargo, hay que tener en cuenta la posibilidad de resistencia a los azoles. Los

<sup>23</sup> Byrne JL. Clinical Guideline for the prophylaxis and treatment of fungal infections in Haematology patients. Nottingham University Hospitals: NHS Trust. Date of submission: 19 Ago 2012

<sup>24</sup> Posaconazole. DynaMed powered by EBSCOhost® [En línea]. [Fecha de consulta: oct 2014]. URL disponible en: <http://web.b.ebscohost.com/dynamed/detail?vid=4&sid=17b9810c-8c45-4c0a-be5b-0f762809a998%40sessionmgr112&hid=102&bdata=Jmxhbm9ZXMmc2I0ZT1keW5hbWVvLWxpdmUmc2NvcGU9c2I0ZQ%3d%3d#db=dme&AN=233020&anchor=r30602618>



pacientes con candidiasis esofágica resistente a fluconazol que respondieron a una equinocandina deben recibir voriconazol o posaconazol como profilaxis secundaria hasta que la terapia antirretroviral produzca reconstitución inmune.

**Infecciones por *Fusarium*:** Se sugiere el uso de posaconazol como una alternativa para el tratamiento de las infecciones por *Fusarium* en pacientes intolerantes o con enfermedad refractaria a otros antifúngicos (aunque se requieren más estudios).

**Mucormicosis o zigomicosis:** La amfotericina B IV por lo general se considera el fármaco de primera elección para el tratamiento de zigomicosis (con o sin intervención quirúrgica). Algunos clínicos sugieren posaconazol oral como posible alternativa para el tratamiento de zigomicosis cuando la amfotericina B IV es ineficaz o no puede ser usada y para la terapia de seguimiento por vía oral después que se ha obtenido una respuesta inicial con la amfotericina B IV.

### BestPractice<sup>25</sup>:

**Candidiasis:** el tratamiento se detalla en la **Tabla N° 4**

**Tabla N° 4:** Tratamiento para candidiasis sistémica según BestPractice

Línea de tratamiento	Sospecha diagnóstica		Diagnóstico confirmado			
	Pacientes no neutropénicos	Pacientes neutropénicos	Pacientes no neutropénicos (sin complicaciones)		Pacientes neutropénicos (sin complicaciones)	
			No críticamente enfermos o sin exposición reciente a azoles, o infección debido a <i>C. parapsilosis</i>	Críticamente enfermos o exposición reciente a azoles, o infección debido a <i>C. glabrata</i>	No críticamente enfermos o sin exposición reciente a azoles, o infección debido a <i>C. parapsilosis</i>	Críticamente enfermos o exposición reciente a azoles, o infección debido a <i>C. glabrata</i>
1° línea Opciones primarias	FLU 800 mg IV como dosis de carga, luego 400 mg QD; CPF 70 mg IV como dosis de carga, luego 50 mg QD; ANF 200 mg IV como dosis de carga, luego 100 mg QD; MCF 100 mg QD	AmbCL 3-5 mg/kg/día IV; CPF 70 mg IV como dosis de carga, luego 50 mg QD; ANF 200 mg IV como dosis de carga, luego 100 mg QD; MCF 100 mg QD; VOR 6 mg/kg IV c/12 h por 2 días como dosis de carga, luego 4 mg/kg c/12 h	FLU 800 mg IV como dosis de carga, luego 400 mg QD;	CPF 70 mg IV como dosis de carga, luego 50 mg QD; ANF 200 mg IV como dosis de carga, luego 100 mg QD; MCF 100 mg QD	FLU 800 mg IV como dosis de carga, luego 400 mg QD;	CPF 70 mg IV como dosis de carga, luego 50 mg QD; ANF 200 mg IV como dosis de carga, luego 100 mg QD; MCF 100 mg QD
Opciones secundarias	AmBd 0.5 - 1 mg/kg/día IV; AmBCL 3-5 mg/kg/día IV	FLU 800 mg IV como dosis de carga, luego 400 mg QD; ITR 200 mg IV BID por 2 días, luego 200 mg QD	CPF 70 mg IV como dosis de carga, luego 50 mg QD; ANF 200 mg IV como dosis de carga, luego 100 mg QD; MCF 100 mg QD	AmBd 0.5 - 1 mg/kg/día IV; AmBCL 3-5 mg/kg/día IV	CPF 70 mg IV como dosis de carga, luego 50 mg QD; ANF 200 mg IV como dosis de carga, luego 100 mg QD; MCF 100 mg QD	AmBCL 3-5 mg/kg/día IV; VOR 6 mg/kg IV c/12 h por 2 dosis como dosis de carga, luego 4 mg/kg c/12 h

<sup>25</sup> BMJ BestPractice. Systemic candidiasis. [En línea]. [Fecha de consulta: oct 2014]. URL disponible en: <http://bestpractice.bmj.com/best-practice/monograph/1062/treatment.html>



Línea de tratamiento	Sospecha diagnóstica		Diagnóstico confirmado			
	Pacientes no neutropénicos	Pacientes neutropénicos	Pacientes no neutropénicos (sin complicaciones)		Pacientes neutropénicos (sin complicaciones)	
			No críticamente enfermos o sin exposición reciente a azoles, o infección debido a C. parapsilosis	Críticamente enfermos o exposición reciente a azoles, o infección debido a C. glabrata	No críticamente enfermos o sin exposición reciente a azoles, o infección debido a C. parapsilosis	Críticamente enfermos o exposición reciente a azoles, o infección debido a C. glabrata
Opciones terciarias			AmBd 0.5 - 1 mg/kg/día IV; AmBCL 3-5 mg/kg/día IV		AmBCL 3-5 mg/kg/día IV; VOR 6 mg/kg IV c/12 h por 2 dosis como dosis de carga, luego 4 mg/kg c/12 h	
Duración			x 2 semanas	x 2 semanas	x 2 semanas	x 2 semanas

**Abreviaturas:** FLU: Fluconazol; ITR: Itraconazol; VOR: Voriconazol; CPF: Caspofungina; ANF: anidulafungina; MCF: Micalfungina; AmBd: Amfotericina B deoxicolato; AmBCL: Amfotericina B complejo lipídico

## V. Resumen de la evidencia comparativa en eficacia/efectividad

Ullmann, et al.<sup>26</sup>, en un ensayo internacional, aleatorizado, doble ciego, comparó posaconazol oral con fluconazol oral en la profilaxis contra las infecciones fúngicas invasivas en pacientes con injerto contra huésped (EICH) que estaban recibiendo terapia inmunosupresora. Los pacientes fueron estratificados de acuerdo a la condición de la EICH al inicio del estudio y fueron asignados al azar para recibir posaconazol suspensión oral a una dosis de 200mg tres veces al día más cápsulas de placebo una vez al día, o cápsulas de fluconazol a 400mg vía oral una vez al día más placebo suspensión oral tres veces al día, hasta el día 112 del período de tratamiento fijo. El punto final primario fue la incidencia de infecciones fúngicas invasivas probadas o probables desde la aleatorización hasta el día 112 del periodo de tratamiento del estudio. Otros puntos finales fueron: incidencia de aspergilosis comprobada o probable durante el período de tratamiento en la población por intención de tratar, la incidencia de recaídas de infecciones fúngicas invasivas probadas o probables durante el período de exposición, el tiempo para la aparición de una infección micótica invasiva, mortalidad global en la población por intención de tratar, y la mortalidad atribuible a la infección fúngica en la población por intención de tratar. El período comprendido desde la primera dosis del fármaco del estudio hasta 7 días después de la recepción de la última dosis, fue definido como período de exposición.

De un total de 600 pacientes, 301 fueron asignados a posaconazol y 299 a fluconazol. Al final del período de tratamiento al día 112, posaconazol fue tan eficaz como el fluconazol en la prevención de todas las infecciones fúngicas invasivas (incidencia, 5.3% y 9.0%, respectivamente; OR=0.56; IC95%, 0.30-1.07; p=0.07) y fue superior a fluconazol en la prevención de la aspergilosis invasiva comprobada o probable (2.3% vs 7.0%; OR=0.31; IC95%, 0.13-0.75; p=0.006). Mientras que los pacientes estaban recibiendo medicamentos del estudio (período de la exposición), en el grupo de posaconazol en comparación con el grupo de fluconazol, hubo menos recaídas de infecciones fúngicas invasivas (2.4% vs 7.6%, p=0.004), particularmente aspergilosis invasiva (1.0% vs 5.9%, p=0.001). La mortalidad global fue similar en los dos grupos, pero el número de muertes por infecciones fúngicas invasivas fue menor en el grupo de posaconazol (1%, frente al 4% en el grupo de fluconazol; p=0.046). **[Tabla N° 5].**

<sup>26</sup> Ullmann AJ, Lipton JH, Vesole DH, Chandrasekar P, Langston A, Tarantolo SR, et al. Posaconazole or fluconazole for prophylaxis in severe graft-versus-host disease. N Engl J Med. 2007;356(4):335-47.



**Tabla N° 5:** Infecciones fúngicas invasivas probadas o probables durante el periodo de tratamiento fijo y el periodo de exposición, de acuerdo con patógenos, entre los pacientes asignados a un fármaco de estudio.

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

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

El análisis del tiempo para la infección fúngica invasiva por el método de Kaplan-Meier mostró un retraso en la aparición de infecciones en el grupo de posaconazol, en comparación con el grupo de fluconazol, durante el período de tratamiento fijo ( $p=0.048$ ) (Figura N° 2)

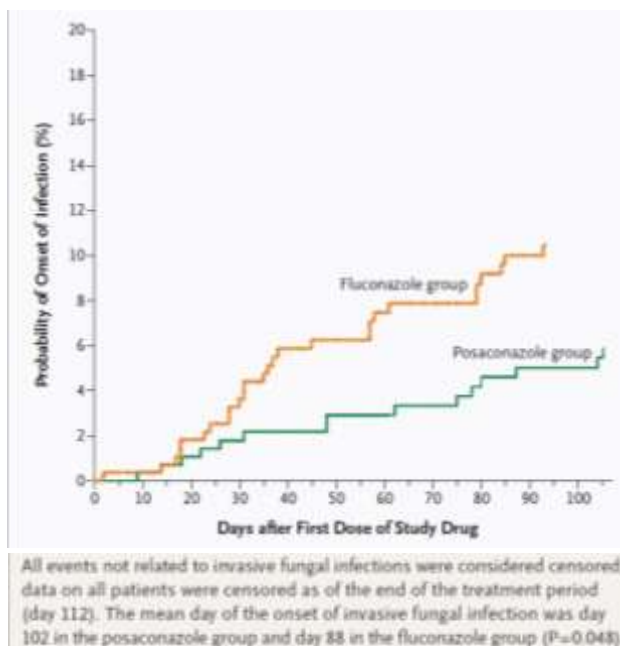


Figura N° 2. Tiempo para la micosis invasiva comprobada o probable.

Cornely, et al.<sup>27</sup>, realizó un estudio aleatorizado, multicéntrico, para comparar la eficacia y seguridad de posaconazol frente a fluconazol o itraconazol como profilaxis para los pacientes con neutropenia prolongada. Los pacientes recibieron profilaxis con cada ciclo de quimioterapia hasta la recuperación desde la neutropenia y remisión completa, hasta la aparición de una infección fúngica invasiva, o durante un máximo de 12 semanas, o lo que ocurriese primero. Se comparó la incidencia de infecciones fúngicas invasivas comprobadas o probables durante el tratamiento (el punto final primario) entre los grupos de posaconazol y fluconazol o itraconazol; y como criterios de valoración secundarios, se consideró; muerte por cualquier causa y tiempo hasta la muerte. Un total de 304 pacientes fueron asignados al azar para recibir posaconazol, y 298 pacientes fueron asignados al azar para recibir fluconazol (240) o itraconazol (58). Las infecciones fúngicas invasivas probadas o probables fueron reportados en 7 pacientes (2%) en el grupo de posaconazol y 25 pacientes (8%) en el grupo de fluconazol o itraconazol (reducción absoluta en el grupo de posaconazol, -6%; IC95%, -9.7 a -2.5%;  $p<0.001$ ), criterios estadísticos cumplidos para la superioridad. Significativamente menos pacientes en el grupo de posaconazol tuvieron aspergilosis invasiva (2 [1%] frente a 20 [7%],  $p<0.001$ ). (Tabla N° 6)

<sup>27</sup> Cornely OA, Maertens J, Winston DJ, Perfect J, Ullmann AJ, Walsh TJ, et al. Posaconazole vs. fluconazole or itraconazole prophylaxis in patients with neutropenia. N Engl J Med. 2007;356(4):348-59.



Tabla N° 6: Infección micótica invasiva probada o probable durante la fase de tratamiento\*

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

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

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

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

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

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

Las tasas de éxito clínico o fracaso y las razones que produjeron el fracaso clínico se listan en la **Tabla N° 7**. De los 304 pacientes en el grupo de posaconazol, 81 (27%) recibieron un agente antifúngico empírico durante la fase de tratamiento, al igual que 112 de los 298 pacientes (38%) en el grupo de fluconazol o itraconazol ( $p=0.004$ ).

Tabla N° 7: Respuesta clínica y motivos de fracaso durante la fase de tratamiento\*

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

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

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

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

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

El análisis de Kaplan-Meier de tiempo hasta la infección micótica invasiva ( $p=0.003$ ), muerte por cualquier causa en el final del período de 100 días después de la aleatorización ( $p=0.04$ ), e infección micótica invasiva o muerte ( $p=0.01$ ), fue estadísticamente significativo a favor de posaconazol (Figura N° 3)

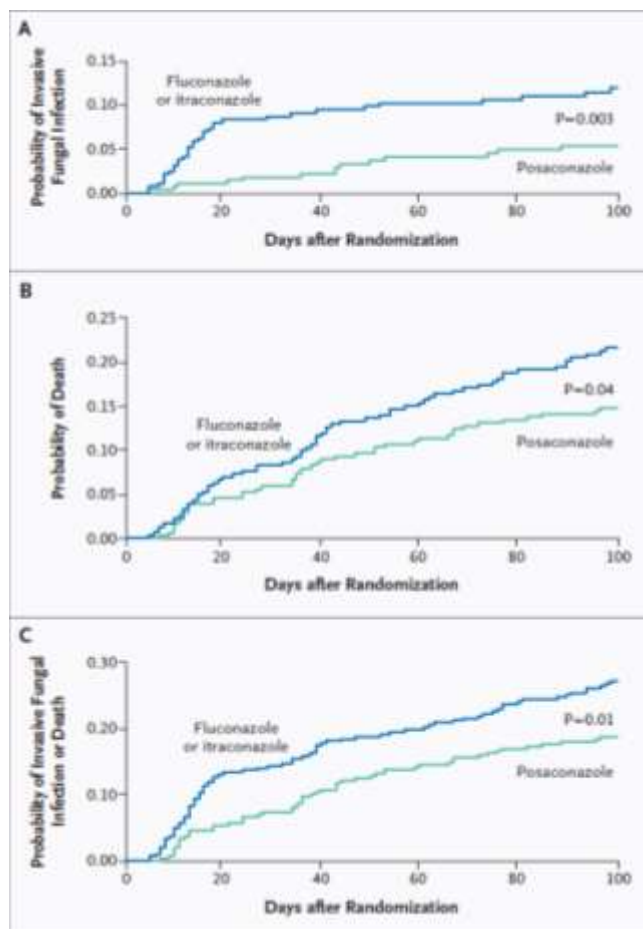


Figura N° 3: Las curvas de Kaplan-Meier para el tiempo hasta infección fúngica invasiva (Grupo A), muerte por cualquier causa (Grupo B), y micosis invasiva o muerte (Grupo C) Durante el período de 100 días después de la aleatorización.

Los valores de p se estimaron con la prueba de log-rank. Los datos fueron censurados en la última fecha de contacto o en el día 100 después de la aleatorización, o lo que fuera antes.



## VI. Resumen de la evidencia comparativa en seguridad

Se ha informado raramente efectos hepáticos graves, incluyendo colestasis o insuficiencia hepática (a veces mortales), en pacientes con graves condiciones médicas subyacentes (por ejemplo, de malignidad hematológica). Efectos hepáticos ocurrieron generalmente en aquellos que recibieron dosis de posaconazol 800mg/día (400mg dos veces al día o 200mg 4 veces al día). Se ha reportado pocos efectos hepáticos graves, incluyendo elevaciones leves a moderadas de la ALT, AST, fosfatasa alcalina, bilirrubina total y/o hepatitis clínica. Las pruebas de función hepática elevadas generalmente son reversibles después de interrumpir el tratamiento con posaconazol, y en algunos casos estos valores volvieron a los niveles normales sin interrumpir la terapia; rara vez se ha requerido interrupción de la terapia. Las pruebas de función hepática elevadas no están asociadas con el aumento de las concentraciones plasmáticas de posaconazol. Además, se ha reportado prolongación del intervalo QT con posaconazol y algunos otros azoles (por ejemplo, fluconazol, voriconazol). Un caso incluyó un paciente gravemente enfermo con múltiples factores de riesgo que pueden haber contribuido a efecto (por ejemplo, quimioterapia cardiotoxica, hipopotasemia, medicamentos concomitantes previos).<sup>28</sup>

Ullmann, et al.<sup>29</sup>, reporta que la incidencia de eventos adversos relacionados con el tratamiento fue similar en los dos grupos (36% en el grupo de posaconazol y 38% en el grupo de fluconazol), y las tasas de eventos adversos graves relacionados al tratamiento fueron 13% y 10%, respectivamente (**Tabla N° 8**).

<sup>28</sup> Posaconazole. DynaMed powered by EBSCOhost® [En línea]. [Fecha de consulta: 10 oct 2012]. URL disponible en: <http://web.b.ebscohost.com/dynamed/detail?vid=2&sid=5f152f19-aeaa-42bb-a39a-7744bbd9e4a9%40sessionmgr110&hid=101&bdata=Jmxhbm9ZXMmc2l0ZT1keW5hbWVvLWxpdmUmc2NvcGU9c2l0ZQ%3d%3d#db=dme&AN=233020&anchor=AdverseEffects>

<sup>29</sup> Ullmann AJ, Lipton JH, Vesole DH, Chandrasekar P, Langston A, Tarantolo SR, et al. Posaconazole or fluconazole for prophylaxis in severe graft-versus-host disease. N Engl J Med. 2007;356(4):335-47.

**Tabla N° 8:** Eventos adversos relacionados al tratamiento y mortalidad por cualquier causa durante el período de observación

Event	Posaconazole Group (N = 301)	Fluconazole Group (N = 299)
	no. (%)	
<b>Adverse events</b>		
Total	107 (36)	115 (38)
Headache	3 (1)	8 (3)
<b>Gastrointestinal disorders</b>		
Diarrhea	8 (3)	12 (4)
Nausea	22 (7)	28 (9)
Vomiting	13 (4)	15 (5)
<b>Liver and biliary disorders</b>		
Bilirubinemia	8 (3)	5 (2)
Increased $\gamma$ -glutamyltransferase	9 (3)	7 (2)
Increased hepatic enzymes	8 (3)	7 (2)
Increased aspartate aminotransferase	8 (3)	3 (1)
Increased alanine aminotransferase	9 (3)	4 (1)
<b>Serious adverse events</b>		
Total	40 (13)	29 (10)
Increased hepatic enzymes	6 (2)	1 (<1)
Increased $\gamma$ -glutamyltransferase	5 (2)	3 (1)
Hepatocellular damage	4 (1)	0
Bilirubinemia	3 (1)	3 (1)
Abnormal hepatic function	0	3 (1)
Vomiting	4 (1)	1 (<1)
Nausea	4 (1)	0
<b>Deaths</b>		
<b>All causes</b>		
During the observation period	76 (25)	84 (28)
During the fixed treatment period	58 (19)	59 (20)
During the exposure period <sup>†</sup>	22 (8)	24 (8)
<b>Cause of death</b>		
Adverse event	39 (13) <sup>‡</sup>	37 (12)
<b>Invasive fungal infection</b>		
Complications of infection <sup>‡</sup>	4 (1)	12 (4)
Proven or probable infection <sup>§</sup>	2 (1)	11 (4)
Possible infection	2 (1)	1 (<1)
Progression of underlying disease or GVHD	31 (10)	33 (11)
Other	2 (1)	2 (1)

<sup>‡</sup> Treatment-related adverse events were those that occurred at a frequency of at least 3% in either of the two groups. Treatment-related serious adverse events were those that occurred in at least three patients. Actual totals are also shown. (For further details on treatment-related serious events, see the Supplementary Appendix.) Deaths from all causes were those that occurred during the 24-week observation period. Invasive fungal infections were adjudicated by the data review committee in a blinded fashion. The cause of death was assessed by an investigator as one of the following: an invasive fungal infection, a cause other than an invasive fungal infection but in the presence of an invasive fungal infection, or a cause other than an invasive fungal infection (without evidence on autopsy of invasive fungal infection or with clinical evidence of the resolution of an invasive fungal infection).

<sup>†</sup> Data are for 291 patients in the posaconazole group and 288 in the fluconazole group. Only one adverse event was considered by an investigator to be related to the study drug. Ninety days after posaconazole was discontinued, only a single death from multiple-organ failure occurred after cyclosporine-associated thrombotic thrombocytopenic purpura-like syndrome developed; the death was considered by the investigator to be possibly related to treatment with posaconazole.

<sup>§</sup> P=0.046 by the log-rank test.

<sup>‡</sup> P=0.01 by the chi-square test.

En el estudio de Cornely, et al.<sup>30</sup>, todos los 602 pacientes en la población por intención de tratar, fueron incluidos en la evaluación de la seguridad. La incidencia de eventos adversos relacionados con el tratamiento fue similar entre todos los grupos. En el estudio se reportó prolongación del intervalo QT o QTc relacionado con el tratamiento en 12/304 pacientes (4%) que recibieron posaconazol, 5/240 pacientes (2%) de los que recibieron fluconazol, y 4/58 pacientes (7%) que recibieron itraconazol; la prolongación fue considerado como grave en 1 paciente en el grupo de posaconazol. Otros eventos cardíacos graves relacionados con el tratamiento incluyeron la fibrilación auricular, disminución de la fracción de eyección, y torsades de pointes, cada uno reportado en un paciente que recibió posaconazol. Los acontecimientos adversos graves posiblemente o probablemente relacionados con el tratamiento fueron reportados en 19 pacientes (6%) en el grupo de posaconazol y 6 pacientes (2%) en el grupo de fluconazol o itraconazol ( $p=0.01$ ). Los eventos adversos relacionados con el tratamiento más frecuente en ambos grupos fueron las alteraciones del tracto gastrointestinal. **(Tabla N° 9).**

**Tabla N° 9:** Resumen de eventos adversos graves

Event	Posaconazole (N = 304)	Fluconazole or Itraconazole (N = 298)	Fluconazole (N = 240)	Itraconazole (N = 58)
<b>Any event†</b>				
Total	159 (52)	175 (59)	143 (60)	32 (55)
Neutropenia	22 (7)	23 (8)	18 (8)	5 (9)
Gastrointestinal hemorrhage	8 (3)	3 (1)	2 (1)	1 (2)
Bilirubinemia	7 (2)	5 (2)	4 (2)	1 (2)
Hypotension	10 (3)	21 (7)	17 (7)	4 (7)
Cardiac failure	6 (2)	3 (1)	3 (1)	0
Cardiac arrest	4 (1)	6 (2)	5 (2)	1 (2)
Cardiorespiratory arrest	4 (1)	5 (2)	4 (2)	1 (2)
Atrial fibrillation	2 (1)	6 (2)	5 (2)	1 (2)
<b>Event possibly or probably related to treatment</b>				
Total	19 (6)	6 (2)	4 (2)	2 (3)
Bilirubinemia	5 (2)	3 (1)	2 (1)	1 (2)
Increased hepatic enzymes	3 (1)	1 (<1)	1 (<1)	0
Increased alanine aminotransferase	1 (<1)	1 (<1)	0	1 (2)
Hepatic failure	1 (<1)	0	0	0
Hepatitis	1 (<1)	0	0	0
Hepatocellular damage	1 (<1)	0	0	0
Jaundice	1 (<1)	0	0	0
Diarrhea	1 (<1)	0	0	0
Atrial fibrillation	1 (<1)	0	0	0
Syncope	2 (1)	0	0	0
Decreased ejection fraction	1 (<1)	0	0	0
QT or QTc prolongation‡	1 (<1)	0	0	0
Torsades de pointes	1 (<1)	0	0	0
Diplopia	0	1 (<1)	1 (<1)	0

\* Events are listed for the period from randomization until 30 days after the last dose of the study drug had been administered. For a complete listing, see the Supplementary Appendix. Numbers for subentries may not sum to the total numbers because patients could have more than 1 event. QTc denotes the QT interval corrected for heart rate.

† Events listed are those with a 2% or greater incidence in the posaconazole group or in the fluconazole or itraconazole group.

‡ Prolongation was defined as a period of more than 450 msec for men and more than 470 msec for women.

<sup>30</sup> Cornely OA, Maertens J, Winston DJ, Perfect J, Ullmann AJ, Walsh TJ, et al. Posaconazole vs. fluconazole or itraconazole prophylaxis in patients with neutropenia. *N Engl J Med.* 2007;356(4):348-59.



El Centro Nacional de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia conducido por la DIGEMID a través de la Base de Datos Vigi-Base del Centro de Monitorización de Uppsala de la OMS (Uppsala Monitoring Centre), registró hasta Octubre del 2014; 404 clases de sospechas de reacciones adversas a medicamentos (RAM) para posaconazol; haciendo un total de 1844 casos; de un total de 727 reportes (**Tabla Nº 10**).<sup>31</sup> Así mismo, a nivel nacional según la base de datos del Centro Nacional de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia, para el medicamento posaconazol se ha registrado 4 RAMs: un caso de taquicardia, convulsiones, eritema nodoso y prurito.<sup>32</sup>

**Tabla Nº 10:** Reacciones adversas más prevalentes ( $\geq 1\%$ ) según Base de datos internacional VigiFlow

Reacciones adversas bajo terminología WHO-ART (n)	Porcentaje
Medicamento ineficaz (68),	4%
Infección fúngica (60), Septicemia (55),	3%
Interacción con otros medicamentos (46), Neumonía (44), Náusea (34),	2%
Bilirrubinemia (27), Muerte (27), Función hepática anormal (26), Vómitos (25), Daño hepatocelular (24), Fiebre (21), Granulocitopenia (21), Enzimas hepáticas aumentaron (21), Trombocitopenia (21), QT prolongado (20), Agranulocitosis (17), Enfermedad injerto contra huésped (17), Hepatitis (17), Diarrea (16), Erupción cutánea [rash] (16), Condición agravada (15), Paro cardíaco (13), Insuficiencia renal crónica (13), Insuficiencia respiratoria (13), Nivel de fármaco disminuido (12), Hipopotasemia (12), Leucemia granulocítica (12), Dolor abdominal (11), Encefalopatía (11), Infección (11), Falla multiorgánica (11), Anemia (10), Nivel de fármaco incrementado (10), Disnea (10), Hipertensión (10), Infección bacteriana (10), Pancitopenia (10), Incremento de la fosfatasa alcalina (10), Función renal anormal (10), Taquicardia (10),	1%

N=1844 reacciones adversas en total, n=número de casos; en la tabla se omitió colocar 84 reacciones reportadas como "Término bajo evaluación de WHO-ART", 5%; y 13 reacciones reportadas como "Término no aceptado por WHO-ART", 2%. Se consideraron las reacciones adversas  $\geq 1\%$

## VII. Resumen de la evidencia comparativa en costo

En la **Tabla Nº 11** se muestra el análisis económico en base al costo de posaconazol frente a otros antimicóticos indicados como profilaxis antifúngica en pacientes neutropénicos, incluidos en el PNUME vigente.

**Tabla Nº 11:** Análisis económico de posaconazol y a otras opciones de tratamiento en profilaxis antifúngica en pacientes neutropénicos.

Medicamento	Posaconazol 40mg/mL x 105mL	Fluconazol 150mg tableta	Itraconazol 100mg tableta
Precio unitario (S/.)	2975.00 <sup>33</sup>	0.14 <sup>34</sup>	0.55 <sup>35</sup>
Dosis	200mg c/8h	400mg c/24h	200mg c/12h
Dosis/día	600mg (15mL) <sup>1</sup>	400mg	400mg
Nº unidades/día	1 frasco	3 tabletas	4 tabletas
Costo tratamiento por semana (S/.)	2975.00	2.94	15.40
Costo incremental (S/.)		-2972.06	-2959.6

<sup>31</sup> Base de datos VigiBase - Uppsala Monitoring Centre de la OMS - Centro Nacional de Farmacovigilancia Perú (Posaconazol). Accesado: 26 Oct 2014. Disponible en: <http://www.who-umc.org/>

<sup>32</sup> Base de datos VigiFlow - Uppsala Monitoring Centre de la OMS - Centro Nacional de Farmacovigilancia Perú (Posaconazol). Accesado: 26 Oct 2014. Disponible en: <http://www.who-umc.org/>

<sup>33</sup> MINSa-DIGEMID. Información de precios remitido al Seguro integral de Salud (SIS) en base a la información de las DISAS y DRESAS a Junio del 2014 [Internet]. [Fecha de consulta: Octubre 2014]. URL disponible en: <http://www.digemid.minsa.gob.pe/>

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

<sup>35</sup> MINSa-DIGEMID. Información de precios remitido al Seguro integral de Salud (SIS) en base a la información de las DISAS y DRESAS a Junio del 2014 [Internet]. [Fecha de consulta: Octubre 2014]. URL disponible en: <http://www.digemid.minsa.gob.pe/>





### VIII. Resumen del estatus regulatorio

Posaconazol se encuentra aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) bajo la presentación de tableta de liberación sostenida de 100mg, solución oral 40mg/mL e inyectable 18mg/mL. En el caso de la solución oral, sólo está aprobado para la profilaxis de infecciones fúngicas invasivas, candidiasis orofaríngea, y candidiasis orofaríngea refractaria a itraconazol y/o fluconazol<sup>36</sup>.

Por otro lado, en la base de medicamentos de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA),<sup>37</sup> y en la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS)<sup>38</sup>, posaconazol en solución oral está autorizado para el tratamiento de aspergilosis invasiva, fusariosis, cromoblastomicosis y micetoma, y coccidioidomicosis, en pacientes adultos con enfermedad resistente a amfotericina B, itraconazol o fluconazol, o en pacientes que son intolerantes a estos medicamentos; en candidiasis orofaríngea (como terapia de primera línea) en pacientes que presentan enfermedad grave o que están inmunodeprimidos, en los que se espera que la respuesta a la terapia tópica sea insuficiente. También está indicado en profilaxis de infecciones fúngicas invasoras en pacientes que estén recibiendo quimioterapia de remisión-inducción para leucemia mielógena aguda (LMA) o síndromes mielodisplásicos (SMD), que se espera que desarrollen neutropenia prolongada y que presentan alto riesgo de desarrollar infecciones fúngicas invasoras; y en receptores de trasplante de células madre hematopoyéticas (TCMH) que están recibiendo dosis altas de terapia inmunosupresora para la enfermedad injerto contra huésped, y que presentan alto riesgo de desarrollar infecciones fúngicas invasoras.

En la *Health Canada*,<sup>39</sup> el posaconazol en solución oral se encuentra aprobado en profilaxis de infecciones por *Aspergillus* y *Candida* en pacientes que están en alto riesgo de desarrollar estas infecciones, como los pacientes con neutropenia prolongada o receptores de trasplante de células madre hematopoyéticas (TPH); y para el tratamiento de aspergilosis invasiva en pacientes con enfermedad refractaria a amfotericina B o itraconazol, o en pacientes que son intolerantes a estos medicamentos (la resistencia está definida como la progresión de la infección o falta de mejoría después de un mínimo de 7 días de dosis terapéuticas previa de terapia antifúngica efectiva).

Cabe señalar, que el posaconazol en solución oral, no se encuentra incluido en la Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la Organización Mundial de la Salud (OMS) tanto para adultos como para niños<sup>40,41</sup>. En el país, actualmente sólo se cuenta con registro sanitario para la solución oral de posaconazol<sup>42</sup>.

<sup>36</sup> U.S. Food and Drug Administration. Drugs@FDA [Internet]. United States: U.S. Food and Drug Administration; c2014 [citado 10 oct 2014]. Disponible: <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search.DrugDetails>

<sup>37</sup> Human medicine: Find medicine [Internet]. European Union: European Medicines Agency; c2014 [citado 10 oct 2014]. Disponible: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/includes/medicines/medicines\\_landing\\_page.jsp&mid=](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/includes/medicines/medicines_landing_page.jsp&mid=)

<sup>38</sup> Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [Internet]. Versión 0.4. España: Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad; c2014 [citado 15 set 2014]. Disponible: <http://aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm>

<sup>39</sup> Drug Product Database Online Query [Internet]. Canada: Health Canada; c2014 [citado 10 oct 2014]. Disponible: <http://webprod5.hc-sc.gc.ca/dpd-bdpp/info.do?code=88833&lang=eng>

<sup>40</sup> WHO Model Lists of Essential Medicines [Internet]. 18 Ed. Geneva: WHO; 2013 [Actualizado Oct 2013; citado 10 oct 2014]. Disponible: [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/93142/1/EML\\_18\\_eng.pdf?ua=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/93142/1/EML_18_eng.pdf?ua=1)

<sup>41</sup> WHO Model Lists of Essential Medicines for Children [Internet]. 4 Ed. Geneva: WHO; 2013 [Actualizado Oct 2013; citado 10 oct 2014]. Disponible: [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/93143/1/EMLc\\_4\\_eng.pdf?ua=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/93143/1/EMLc_4_eng.pdf?ua=1)

<sup>42</sup> Registro Sanitario de Productos Farmacéuticos [Internet]. Perú: Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas; c2014 [citado 10 oct 2014]. Disponible en: <http://www.digemid.minsa.gob.pe/listado.asp>



## **IX. Conclusiones**

Basado en la revisión y análisis de la evidencia científica respecto al medicamento Posaconazol 40mg/mL solución oral, el Equipo Técnico acuerda no incluirlo en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME), porque su utilización está restringida a indicaciones muy poco frecuentes y en condiciones altamente especializadas.