



PERÚ

Ministerio
de Trabajo
y Promoción del Empleo

Seguro Social de Salud
EsSalud

**INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E
INVESTIGACIÓN – IETSI**

**DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA
SANITARIA N.º 022-DETS-IETSI-2025
EFICACIA Y SEGURIDAD DE ISAVUCONAZOL ENDOVENOSO EN
PACIENTES ADULTOS CRÍTICAMENTE ENFERMOS CON
DIAGNÓSTICO DE ASPERGILOSIS PULMONAR INVASIVA**

Documento elaborado según Resolución N.º 000136-IETSI-ESSALUD-2025

**SUBDIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS Y
OTRAS TECNOLOGÍAS SANITARIAS - SDEPFYOTS
DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS - DETS
INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E
INVESTIGACIÓN - IETSI
SEGURO SOCIAL DE SALUD - ESSALUD**

Junio, 2025

EQUIPO REDACTOR

1. Silvana Yanire Sam Zavala - gerente, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. IETSI - EsSalud.
2. Lida Esther Hildebrandt Pinedo – subgerente (e), Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias. IETSI – EsSalud.
3. Suzanne Pamela Ramírez Lamas - profesional que presta servicios especializados para el IETSI.
4. Jhonatan Ricardo Mejía Santivañez - profesional que presta servicios especializados para el IETSI.
5. Lucy Jesús Gendrau Castillo – profesional parte del equipo técnico de la Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias, IETSI – EsSalud.

CONSULTORES CLINICOS

- Dr. Martín Oyanguren Miranda, médico especialista en medicina de enfermedades infecciosas y tropicales del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins – EsSalud.

CONFLICTO DE INTERÉS

Los miembros del equipo redactor y el especialista clínico manifiestan no tener conflicto de interés de tipo financiero respecto al medicamento evaluado.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud – EsSalud.

CITACIÓN

IETSI - EsSalud. Eficacia y seguridad de isavuconazol endovenoso en pacientes adultos críticamente enfermos con diagnóstico de aspergilosis pulmonar invasiva. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 022-DETS-IETSI-2025. Lima, Perú: IETSI – EsSalud; 2025.

RESUMEN EJECUTIVO

I. ANTECEDENTES

En el marco de la metodología *ad hoc* para evaluar solicitudes de tecnologías sanitarias, aprobada mediante Resolución de Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación N° 111-IETSI-ESSALUD-2021, y ampliada mediante Resolución Documento elaborado según Resolución N.º 000136-IETSI-ESSALUD-2025, se ha elaborado el presente dictamen sobre la evaluación de la eficacia y seguridad de isavuconazol endovenoso en pacientes adultos críticamente enfermos con diagnóstico de aspergilosis pulmonar invasiva.

Así, siguiendo los procedimientos establecidos en la Directiva N.º 003-IETSI-ESSALUD-2016 (IETSI - EsSalud 2016), el Dr. Ronald Zumarán Aguilar, médico especialista en medicina intensiva del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, envió al IETSI la solicitud de autorización de uso del producto farmacéutico Isavuconazol endovenoso no incluido en el Petitorio Farmacológico de EsSalud. Según el especialista, esta tecnología, de acuerdo con las guías internacionales, es el fármaco de primera línea para el tratamiento de aspergilosis pulmonar invasiva (API).

Luego de la revisión del expediente de solicitud y con el objetivo de hacer precisiones respecto a los componentes de la pregunta PICO, se llevó a cabo una reunión con el Dr. Martín Oyanguren Miranda, médico especialista en medicina de enfermedades infecciosas y tropicales del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, y el equipo técnico del IETSI. Así, se estableció como pregunta PICO final la siguiente:

Tabla 1: Pregunta PICO validada con el especialista

Población	Pacientes adultos críticamente enfermos* con diagnóstico de aspergilosis pulmonar invasiva.
Intervención	Isavuconazol endovenoso
Comparador	Anfotericina B deoxicolato
Outcome	Eficacia Respuesta clínica Eventos adversos Calidad de vida Sobrevida global

*Se define por la presencia o riesgo de disfunción orgánica aguda potencialmente mortal que requiere la admisión a una unidad de cuidados intensivos para monitoreo y tratamiento (Kayambankadzanja et al., 2022; Vincent., 2019).

II. ASPECTOS GENERALES

Se denomina aspergilosis a los distintos síndromes clínicos producidos por *Aspergillus spp.* Este es un hongo filamentoso, hialino, ubicuo, del cual se han identificado más de 250 especies, de las cuales la causa más común de infecciones en seres humanos es el *A. fumigatus* (85%), seguida por *A. flavus* (5-10%), *A. terreus* (2-3%) y el *A. niger* (2-3%). Es un patógeno oportunista que causa enfermedad en personas inmunocomprometidas, sus factores de patogenicidad incluyen: el tamaño de sus conidias que permite que sean aspiradas y que puedan causar infección en el pulmón y en los senos paranasales, su capacidad de crecer a 37°C, capacidad de adherencia a superficies epiteliales y posiblemente endoteliales, además de su tendencia a invadir vasos sanguíneos y a la producción de productos extracelulares tóxicos (Fortún et al., 2012).

Los hongos filamentosos de las especies de *Aspergillus* se encuentran de forma ubicua como habitantes de la tierra. En condiciones adecuadas de humedad y temperatura, las especies de *Aspergillus* se desarrollan en hifas y finalmente producen conidios, una forma de transmisión aérea con potencial infeccioso. La contaminación con este moho se produce, por tanto, principalmente a través de las vías respiratorias, siendo los pulmones el primer lugar de aspergilosis invasiva (AI) en términos de frecuencia (Ledoux et al., 2023).

El espectro clínico es variable, la aspergilosis incluye enfermedades como son la aspergilosis broncopulmonar alérgica (ABPA), las formas pulmonares crónicas no invasivas o semi-invasivas, las formas invasivas de la vía aérea, formas cutáneas y las formas extrapulmonares y/o diseminadas (Fortún et al., 2012). La enfermedad invasiva o la aspergilosis invasiva (AI), depende del estado inmunitario del individuo que predispone a la invasión tisular. La AI incluye a la aspergilosis pulmonar invasiva (API), sinusitis por *Aspergillus*, aspergilosis diseminada y varios tipos de AI de un solo órgano, y generalmente se observa en poblaciones inmunocomprometidas, como aquellas con neutropenia prolongada, trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas (TCMH), trasplante de órgano sólido, inmunodeficiencias hereditarias o adquiridas (Baddley et al., 2011), uso de corticosteroides, entre otros (Chen et al., 2024).

La API es una infección sistémica y la forma más severa de aspergilosis, suele presentarse en pacientes con un sistema inmunitario muy comprometido (García-Vidal et al. 2019). Su fisiopatología se produce a través de la inhalación de conidias por vía aérea, estas son captadas por macrófagos alveolares que secretan mediadores inflamatorios favoreciendo el reclutamiento de neutrófilos y la activación de la inmunidad celular. Las esporas de *Aspergillus* germinan en macrófagos deficientes y las hifas producen angioinvasión e invasión tisular. Como resultado, aparece trombosis vascular y necrosis pulmonar (Fortún et al., 2012).

La API puede presentar una sintomatología inespecífica; sin embargo, en pacientes neutropénicos se describe una triada clínica clásica: fiebre, dolor pleurítico y hemoptisis. Además, la presencia de síntomas respiratorios y nódulos o infiltrados pulmonares deben ser sospechosos de aspergilosis pulmonar. La enfermedad se presenta con uno o múltiples nódulos, con o sin cavitación, con consolidación segmentaria o infiltrado peribronquial o derrame pleural. Los hallazgos se relacionan a la inmunidad del huésped. De ocurrir angioinvasión, puede haber una diseminación del hongo a piel, sistema nervioso central, ojos, hígado, riñones, entre otros (Fortún et al., 2012).

Los factores de riesgo clásicos para AI incluyen neutropenia profunda y mantenida, dosis altas de corticoides u otras drogas inmunosupresoras (Bertin-Biasutto et al., 2025). No obstante, actualmente se han presentado casos en los pacientes ingresados a la unidad de cuidados intensivos (UCI), sin presencia de una inmunosupresión de base (Baddley et al., 2013).

Los pacientes críticamente enfermos se definen por la presencia o riesgo de disfunción orgánica aguda potencialmente mortal que requiere la admisión a una UCI para monitoreo y tratamiento (Kayambankadzanja et al., 2022; Vincent et al., 2019). En esta población se ha descrito una incidencia de AI de 0,3-19% y los factores de riesgo incluyen enfermedad pulmonar obstructiva crónica en alrededor del 50%, seguido de trasplante de órgano sólido (Koulenti et al., 2014), además de otros factores como uso de corticoides sistémicos, otras enfermedades respiratorias subyacentes, enfermedad cardiovascular y diabetes mellitus (Jenks et al., 2021). La incidencia de API en UCI varía de 0,3% a 6,9% y a pesar de contar con antifúngicos activos contra *Aspergillus*, la mortalidad en pacientes con API varía del 70% al 95%, la cual se atribuye a una demora en el diagnóstico (Meersseman et al., 2004; Vandewoude et al., 2004; Vandewoude et al., 2006).

El diagnóstico de AI se establece mediante criterios definidos, considerándose confirmada cuando se obtiene una micología o histopatología positiva a partir de una muestra estéril. El tratamiento debe iniciarse de forma temprana cuando los hallazgos clínicos, radiológicos y/o micológicos sean compatibles con AI. (Ledoux et al., 2023).

El primer antifúngico activo contra *Aspergillus* fue la amfotericina B deoxicolato (D-AmB). Luego, con la creación de las formulaciones lipídicas, la amfotericina B liposomal (L-AmB) se convirtió en la más utilizada. Posteriormente, con el surgimiento de los azoles, se estableció en un ECA que el voriconazol fue más eficaz que la D-AmB en el tratamiento de la AI (Herbrecht et al. 2002). Después se aprobaron otros azoles para el tratamiento de la AI, incluido el isavuconazol.

Las recomendaciones para el uso de antifúngicos en pacientes críticamente enfermos se extrapolan de la evidencia en estudios de pacientes oncohematológicos, donde la recomendación de tratamiento de primera línea incluye el uso de voriconazol,

isavuconazol o anfotericina B liposomal (García-Vidal et al., 2019; Tissot et al., 2017; Ullmann et al., 2018; Patterson et al., 2016). Los datos sobre las características farmacocinéticas y farmacodinámicas de los antimicóticos en pacientes gravemente enfermos son bastante limitados, por lo que es esencial un tratamiento oportuno y temprano, el cual ha demostrado beneficios en la mortalidad y en los costos de la atención en salud. En pacientes críticamente enfermos, admitidos en una UCI, no se justifica el riesgo de brindar un tratamiento insuficiente con soluciones orales, por lo que el uso de los azoles deber ser intravenoso para asegurar la biodisponibilidad (Baddley et al., 2013; Koulenti et al., 2014).

El isavuconazol es un antifúngico triazólico que ha demostrado un efecto fungicida al bloquear la síntesis del ergosterol, un componente principal de la membrana celular fúngica, mediante la inhibición de la enzima dependiente del citocromo P450 lanosterol 14-alfa-desmetilasa, responsable de la conversión de lanosterol en ergosterol. Esto da como resultado una acumulación de los precursores de esteroides metilados y una reducción del ergosterol en el interior de la membrana celular, debilitando así la estructura y función de la membrana celular del hongo (Ellsworth et al., 2020).

La Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA, por sus siglas del inglés *Food and Drug Administration*) aprobó el isavuconazol en 2015 para el tratamiento de la aspergilosis invasiva (DailyMed, 2023; FDA, 2021). Por su parte, la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, por sus siglas del inglés *European Medicines Agency*) la autorizó en la Unión Europea en octubre de 2015 para pacientes adultos y niños mayores de 1 año con aspergilosis invasiva, considerándolo un medicamento huérfano (EMA, 2023).

En el Perú, el isavuconazol cuenta con registros sanitarios aprobados por la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID) para su comercialización con el nombre de Cresamba[®]. Según su ficha técnica, está indicado en adultos para el tratamiento de aspergilosis invasiva. La dosis y forma de administración en pacientes adultos consiste en una dosis de carga de 200 mg de isavuconazol cada 8 horas durante las primeras 48 horas (6 administraciones en total); seguida de una dosis de mantenimiento de 200 mg una vez al día. La duración del tratamiento se determina mediante la repuesta clínica, además, de ser necesario un tratamiento mayor a seis meses, se debe considerar la relación riesgo/beneficio (DIGEMID, 2018). Las reacciones adversas frecuentes (incidencia 1 - 9%) identificadas por la DIGEMID son: pruebas bioquímicas hepáticas elevadas (7,9%), náuseas (7,4%), vómitos (5,5%), disnea (3,2%), dolor abdominal (2,7%), diarrea (2,7%), reacción en el lugar de inyección (2,2%), dolor de cabeza (2,0%), hipocalcemia (1,7%) y erupción cutánea (1,7%). Los detalles del registro identificado en DIGEMID se muestran en la Tabla 2.

Tabla 2. Registro sanitario de isavuconazol en la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID)

Nombre	Registro sanitario	Forma farmacéutica	Titular del registro	Presentación	Vigencia
Cresemba 200 mg	EE06060	Polvo para concentrado para solución para perfusión	Biotoscana farma de Peru S.A.C	Caja de cartón conteniendo 01 vial de vidrio incoloro tipo I de 10 mL con tapón de goma y cápsula de aluminio con sello de plástico	07/06/2028

Registros sanitarios encontrados en la página web de Consulta de Registro Sanitario de Productos Farmacéuticos (<https://www.digemid.minsa.gob.pe/rsProductosFarmaceuticos/>).

Fuente: consulta en el Registro Sanitario de Productos Farmacéuticos (DIGEMID) realizada el 18 de junio de 2025.

Según la información del Observatorio Peruano de Productos Farmacéuticos y lo registrado en el sistema SAP de EsSalud, se realizó una estimación del costo del tratamiento para la intervención y el comparador incluido en la pregunta PICO en desarrollo. Este cálculo consideró el costo promedio unitario de cada medicamento, basado en datos del sistema SAP de EsSalud, para un paciente adulto de 70 Kg, críticamente enfermo para un tratamiento por vía endovenosa por un periodo de tres semanas (el cual puede variar de acuerdo con la respuesta del paciente y el inicio de una terapia oral). Se consideró las dosis definidas por una GPC (Patterson et al. 2016) y la ficha técnica de D-AmB (DIGEMID, 2019). Los resultados de esta estimación se presentan en la Tabla 3.

Tabla 3. Estimación de costos de adquisición y uso durante 3 semanas* de isavuconazol y D-AmB para pacientes adultos con aspergilosis pulmonar invasiva

Ítem	Dosis	Precio unitario*	Costo por día	Costo por tratamiento
Isavuconazol 200 mg	Se consideró una dosis de carga de 200 mg cada 8 horas durante las primeras 48 horas (6 administraciones en total), seguida de una dosis de 200 mg cada 24 horas.	S/ 557,00	Primer y segundo día S/ 3.342,00 A partir del tercer día S/ 557,00	S/ 13.925,00
Amfotericina B deoxicolato 50 mg/vial	Se consideró una dosis de 1-1,5 mg/kg/día.	S/17,80	S/ 35,60 – 53,40	S/ 747,60 – 1.121,40

Registros sanitarios encontrados en la página web de Consulta de Registro Sanitario de Productos Farmacéuticos (<https://www.digemid.minsa.gob.pe/rsProductosFarmaceuticos/>).

(*)El precio se obtuvo del sistema SAP de EsSalud y hace referencia al precio unitario de cada vial de 200 y 50mg. (fecha de consulta 18 de junio de 2025).

En el contexto de EsSalud, los pacientes adultos críticamente enfermos con diagnóstico de API disponen de otra alternativa distinta a isavuconazol que se encuentra disponible

en nuestro país, la anfotericina B deoxicolato (D-AmB). Según la DIGEMID, los eventos adversos muy comunes ($\geq 10\%$) de la D-AmB incluyen hipopotasemia y anomalías en las pruebas de función renal (azoemia, hipoestenia, acidosis tubular renal y nefrocalcinosis) (DIGEMID, 2019). Por este motivo y según opinión del especialista, la D-AmB no sería el tratamiento ideal en un paciente críticamente enfermo que ya podría tener un compromiso renal basal y el uso de D-AmB podría agravar estos síntomas. Si bien en el contexto de EsSalud se dispone de voriconazol para el tratamiento de aspergilosis invasiva, este solo se encuentra en presentación oral, por lo que no se consideraría una alternativa terapéutica para la población objetivo del presente dictamen. En ese sentido, según el especialista, el uso de isavuconazol podría proporcionar mejores resultados clínicos en términos de mejoría clínica y eventos adversos. Además, es importante señalar que para aquellos pacientes con aspergilosis invasiva y reacción adversa a voriconazol y D-AmB, el IETSI aprobó el uso de L-AmB en el contexto de EsSalud (IETSI – EsSalud, 2017). Sin embargo, en la población del presente dictamen, los pacientes de la población no presentan una reacción adversa a D-AmB por lo que L-AmB no podría ser una alternativa de tratamiento, mientras que D-AmB sí lo sería.

Así, el objetivo del presente dictamen preliminar fue evaluar la eficacia y seguridad de isavuconazol endovenoso en pacientes adultos críticamente enfermos con diagnóstico de API.

III. METODOLOGÍA

Se realizó una búsqueda bibliográfica exhaustiva con el objetivo de identificar la mejor evidencia sobre la eficacia y seguridad de isavuconazol endovenoso en comparación con la D-AmB en pacientes adultos críticamente enfermos con diagnóstico de API. La búsqueda se realizó en las bases de datos bibliográficas de PubMed, Cochrane Library y LILACS, priorizándose la evidencia proveniente de ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECA). Además, se realizó una búsqueda manual dentro de las páginas web pertinentes a grupos que realizan evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS) y guías de práctica clínica (GPC) incluyendo el Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud (CENETEC), el *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), la *Agency for Healthcare Research and Quality's* (AHRQ), la *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (SIGN), *The Guidelines International Network* (GIN), *National Health and Medical Research Council* (NHMRC), la Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas (BRISA), la Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC), el Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS), el Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS), el *Scottish Medicines Consortium* (SMC), el *Canada's Drug Agency* (CDA), Instituto de Calidad y Eficiencia en la Atención de la Salud (IQWiG, por sus siglas en alemán), el Ministerio de Salud del Perú (MINSA) y páginas web de sociedades especializadas en aspergilosis invasiva como *American Thoracic Society* (ATS),

Infectious Diseases Society of America (IDSA), *European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID)* y *European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL)*. Finalmente, se realizó una búsqueda en la página web de registros de ensayos clínicos (EC) www.clinicaltrials.gov y en la *International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP)*., para poder identificar EC en curso o que no hayan sido publicados.

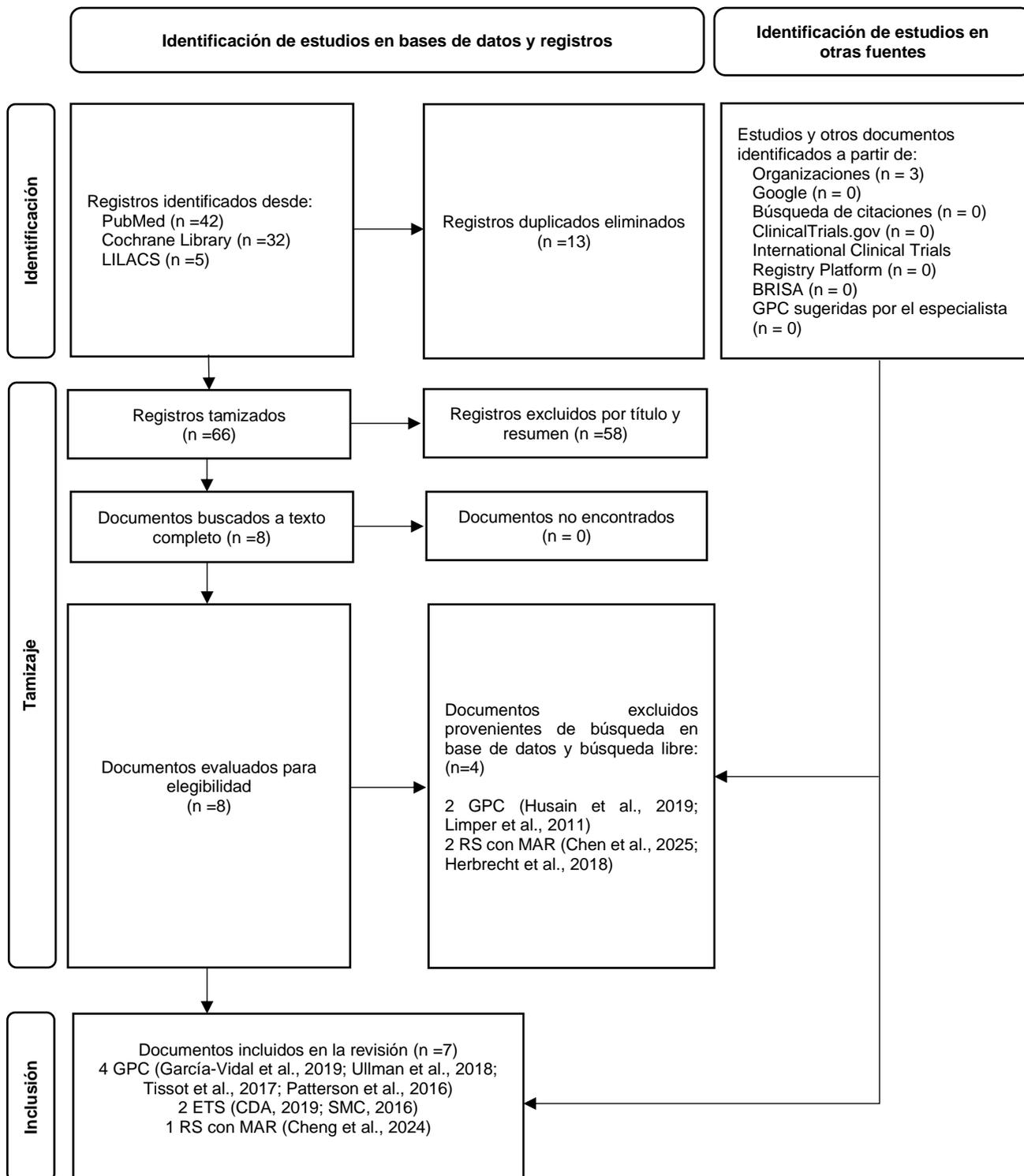
La búsqueda de literatura se limitó a guías de práctica clínica (GPC), evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS), revisiones sistemáticas (RS) con metaanálisis (MA) y ensayos clínicos aleatorizados (ECA) de fase III o de fase II comparativos, que respondieran la pregunta PICO del presente dictamen. Al no identificar evidencia directa de ECA de fase III, ni RS de ECA o estudios observacionales comparativos que respondan a la pregunta PICO del presente dictamen, se decidió incluir una RS con metaanálisis en red (MAR) que brindaba evidencia indirecta respecto a la intervención y el comparador de interés. Se excluyeron los estudios observacionales no comparativos, las series de casos, los reportes de casos, las cartas al editor, los comentarios, las editoriales y los resúmenes de congresos. En cuanto a las GPC, se priorizaron aquellas que utilizaron sistemas de gradación para el nivel de evidencia y el grado de las recomendaciones brindadas.

La selección de documentos se realizó en dos fases. En la primera fase, luego de obtener los resultados de búsqueda en las bases de datos, dos evaluadores de manera independiente realizaron la revisión y selección por título y resumen de los registros, para este proceso se empleó el aplicativo web Rayyan. Ante cualquier conflicto a este nivel, se revisó el registro y se llegó a un acuerdo entre los evaluadores para determinar la inclusión del estudio. En la segunda fase, uno de los evaluadores revisó a texto completo los registros incluidos en la primera fase y realizó la selección final de los estudios. Los descriptores, estrategias de búsqueda y los resultados obtenidos en las diferentes bases de datos se presentan en las Tablas 1, 2 y 3 del Material suplementario. La secuencia para la selección de la evidencia incluida en el presente dictamen se muestra en la Figura 1 de la sección de resultados.

Para el análisis crítico de los documentos incluidos en el presente dictamen se emplearon distintas herramientas, seleccionadas según el tipo de documento. Para las GPC se utilizaron los dominios 3 y 6 del *Appraisal of Guidelines Research & Evaluation II (AGREE-II)* y para las RS, la herramienta *A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews 2 (AMSTAR-2)*. Además, se consideraron conceptos epidemiológicos y estadísticos que van más allá del alcance de las herramientas previamente mencionadas. Este enfoque permitió analizar los resultados de la evidencia las limitaciones metodológicas de cada uno de los documentos, así como su aplicabilidad para el contexto de EsSalud.

IV. RESULTADOS

Figura 1: Flujograma de selección de bibliografía encontrada



GPC: guía de práctica clínica; RS: revisión sistemática; EO: estudio observacional; LILACS: Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud; ETS: evaluación de tecnología sanitaria; BRISA: Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas; CDA: Canada's Drug Agency; SMC: Scottish Medicines Consortium; Flujograma adaptado de: Page MJ, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;372:n71

La búsqueda bibliográfica se realizó hasta el 31 de enero del 2025, y luego del proceso de selección se incluyeron cuatro GPC (García-Vidal et al., 2019; Ullmann et al., 2018; Tissot et al., 2017a; Patterson et al., 2016) que contenían recomendaciones para pacientes con API. Además, se incluyó dos ETS (CDA, 2019; SMC, 2016) que evaluaron la tecnología sanitaria y la población de interés, así como una RS con MAR (Chen et al., 2024) que evaluó la tecnología sanitaria, la población y el comparador, pero de manera indirecta. Se decidió incluir la RS con MAR debido a que no se identificó ningún ECA de fase III, ni RS de ECA o estudios observacionales comparativos que responda a la pregunta PICO del presente dictamen de forma directa. Adicionalmente, no se encontraron registros de estudios en la página web de www.clinicaltrials.gov, ni en el International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP).

V. ANÁLISIS DE LA EVIDENCIA

En la búsqueda bibliográfica del presente dictamen, se identificó una GPC (García-Vidal et al., 2019), que brinda recomendaciones de tratamiento de primera línea en la población del presente dictamen. Las otras tres GPC, brindan recomendaciones de tratamiento de API para una población más amplia (Ullmann et al., 2018; Tissot et al., 2017a; Patterson et al., 2016).

La GPC elaborada por el grupo de estudio de micología médica (GEMICOMED) de la Sociedad española de enfermedades infecciosas y microbiología clínica (SEIMC) para el manejo de enfermedad invasiva causada por *Aspergillus*, tuvo el objetivo de brindar recomendaciones para el manejo de AI en diferentes situaciones clínicas (García-Vidal et al., 2019). La SEIMC recomienda el uso de isavuconazol endovenoso como una alternativa de primera línea en aquellos pacientes con API y con disfunción renal severa que se encuentren en UCI (Recomendación B¹, nivel de evidencia II²). Como parte de las recomendaciones para este escenario la SEIMC desaconseja explícitamente el uso de D-AmB en nebulización como terapia adyuvante (Recomendación C³, nivel de evidencia III⁴).

Para brindar su recomendación de tratamiento para API, la SEIMC extrapoló los resultados de estudios realizados en pacientes oncohematológicos en estado no crítico. Además, estos dos ECA no compararon isavuconazol con D-AmB, comparación de interés para el presente dictamen de ETS. Tal es el caso del ECA SECURE (Maertens et al. 2016), que comparó isavuconazol con voriconazol como tratamiento primario de AI probable y halló que isavuconazol era no inferior a voriconazol en términos de mortalidad por todas las causas.

¹ Recomendación moderada para su uso.

² Evidencia de al menos un ensayo adecuadamente diseñado, no aleatorizado, estudio de cohorte o caso control.

³ Apoya marginalmente una recomendación de uso.

⁴ Evidencia de opinión de experto, basada en experiencia clínica o casos descriptivos.

La recomendación en contra del uso de D-AmB se basó en un ECA no cegado publicado en el 2002 (Herbrecht et al., 2002) que tuvo por objetivo comparar la eficacia y seguridad de D-AmB con voriconazol en pacientes con diagnóstico de AI probable o confirmada con neoplasias malignas, pacientes que recibieron un trasplante hematopoyético, y pacientes con otras condiciones de inmunosupresión. Sin embargo, excluyó pacientes críticamente enfermos (en ventilación mecánica y con una expectativa de vida menor a 72 horas) y reportó una mejor respuesta en éxito de tratamiento (52,8% vs. 31,6%) y en supervivencia (70,8% vs. 57,9%) a favor del voriconazol a las 12 semanas de tratamiento.

Esta GPC presenta algunas limitaciones metodológicas según los dominios tres y seis del instrumento AGREE-II. Sólo se describe que se realizó la búsqueda de evidencia en una base de datos, lo que pudo incurrir en la no identificación de estudios publicados en otras bases de datos. No se describe una búsqueda sistemática, tampoco se describen los criterios para seleccionar la evidencia, sólo mencionan las palabras claves en cada pregunta y que incluyeron artículos en inglés y español, lo que podría haber excluido estudios publicados en otros idiomas. La GPC define un sistema para la evaluación de la calidad de la evidencia y hay una relación explícita entre cada una de las recomendaciones y las evidencias en las que se basan. Además, la recomendación del uso de D-AmB en nebulización como terapia adyuvante se basó en opinión de expertos, debido a que la SEIMC declaró que al momento de la publicación de su GPC no existía ECA que determinaran su eficacia y seguridad. No se menciona que la guía haya sido revisada por expertos externos antes de su publicación, tampoco se menciona un procedimiento para su actualización, ni se menciona a la entidad financiadora. Respecto a los conflictos de interés, 7 de 19 autores (36,8%) reportaron haber recibido honorarios de la farmacéutica fabricante de isavuconazol, lo que podría haber sesgado las recomendaciones emitidas.

La GPC sobre el diagnóstico y manejo de enfermedad por *Aspergillus* (Ullmann et al. 2018) emite recomendaciones para enfermedad pulmonar de primera línea en pacientes neutropénicos, pacientes con trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas (TCMH) durante neutropenia y sin neutropenia, y otros pacientes sin neutropenia. Los autores recomiendan isavuconazol como tratamiento de primera línea para enfermedad pulmonar (fuerza de recomendación A⁵, nivel de evidencia I⁶). Por otro lado, los autores emiten una recomendación en contra del uso de D-AmB para este grupo de pacientes (Fuerza de recomendación D⁷, nivel de evidencia I).

La recomendación sobre el uso de isavuconazol se basa en un ECA doble ciego, de no inferioridad de voriconazol versus isavuconazol (Maertens et al., 2016), un estudio in vitro sobre la susceptibilidad de *Aspergillus fumigatus* a isavuconazol (Gregson et al., 2013), una revisión de la literatura breve respecto a la historia del isavuconazol y otros

⁵ Las sociedades recomiendan fuertemente la recomendación para su uso.

⁶ Evidencia de al menos un ECA diseñado apropiadamente.

⁷ Las sociedades apoyan una recomendación contra el uso.

antifúngicos (Cornely 2017), y en un estudio retrospectivo no comparativo que evaluó los efectos de isavuconazol en el intervalo QT a nivel cardiaco (Mellinghoff et al., 2018). Los autores de la GPC señalaron que tanto isavuconazol como voriconazol tuvieron una fuerza de recomendación A y su uso se relacionó con el objetivo de aumentar la tasa de respuesta y supervivencia.

La recomendación en contra del uso de D-AmB se basó en un ECA no cegado que tuvo el objetivo de demostrar la no inferioridad de voriconazol comparado con D-AmB en pacientes con AI (Herbrecht et al., 2002). Este ECA evidenció un éxito de tratamiento del 52,8% para voriconazol y del 31,6% para D-AmB hasta la semana 12 de seguimiento, así como una tasa de supervivencia a las 12 semanas del 70,8% en el grupo voriconazol y del 57,9% en el grupo D-AmB (HR 0,59; IC 95%: 0,40 a 0,88) (Herbrecht et al., 2002).

Esta GPC presenta algunas limitaciones metodológicas según los dominios tres y seis del instrumento AGREE-II. Sí bien hay una relación entre cada una de las recomendaciones y las evidencias en las que se basan, no se ha detallado información sobre cada uno de los estudios o si la población a la que aplica la recomendación se encuentra representada. Además, no se identificó evidencia que compare de forma directa isavuconazol con D-AmB, ni para la recomendación a favor del uso de isavuconazol como en la recomendación en contra del uso de D-AmB. No se describe el uso de métodos sistemáticos para la búsqueda de la evidencia ni los criterios para seleccionar la evidencia. Adicionalmente, la GPC no describe un procedimiento para su actualización. Por otro lado, los autores describen que la GPC fue financiada por la ESCMID, la Confederación Europea de Micología Médica (ECMM) y la Sociedad Respiratoria Europea (ERS) y que durante el desarrollo de la guía dichas entidades no influyeron en su elaboración. Respecto a los conflictos de interés, 41 de 53 autores (77,3%) reportaron haber recibido honorarios de la farmacéutica fabricante de isavuconazol, lo que podría haber sesgado las recomendaciones emitidas.

La conferencia europea sobre infecciones en leucemia (ECIL-6) brindó recomendaciones para el tratamiento de aspergilosis en pacientes con neoplasias hematológicas o receptores de trasplantes de células madre hematopoyéticas (Tissot et al., 2017). Si bien no realizó recomendaciones para una población críticamente enferma, se decidió incluir en el presente dictamen de ETS por haber emitido una recomendación en contra del uso de D-AmB (comparador del presente dictamen).

Las recomendaciones se calificaron según la fuerza de las recomendaciones (escala de 3 niveles: A, B o C)⁸ y la calidad de la evidencia (escala de 3 niveles: I, II o III)⁹. La ECIL-

⁸ La fuerza de la recomendación clasifica como Grado A: buena evidencia que soporta una recomendación para su uso. Grado B: moderada evidencia que soporta una recomendación de uso. Grado C: pobre evidencia que soporta una recomendación de uso.

⁹ La calidad de la evidencia se clasifica como Nivel I: Evidencia de al menos un ensayo controlado aleatorio diseñado adecuadamente. Nivel II: Evidencia de al menos un ensayo clínico bien diseñado, sin aleatorización; de estudios analíticos de cohortes o de casos y controles (preferiblemente de >1 centro); de múltiples series temporales; o de resultados dramáticos de experimentos incontrolados. Nivel III: Evidencia de opiniones de autoridades respetadas, basada en experiencia clínica, estudios de casos descriptivo o reportes de comités de expertos.

6 recomendó isavuconazol (grado de recomendación A y un nivel de evidencia I) como primera línea de tratamiento para la AI. Por otro lado, emitió una recomendación en contra del uso de D-AmB (recomendación A, nivel de evidencia I).

La recomendación sobre el uso de isavuconazol se basó en un ECA doble ciego, de no inferioridad que comparó isavuconazol con voriconazol (Maertens et al., 2016). Los autores del estudio hallaron que en pacientes adultos con diagnóstico confirmado, probable y posible de enfermedad fúngica invasiva causada por *Aspergillus spp.* u otros hongos, la mortalidad por todas las causas a los 42 días fue del 18,6% en el grupo que recibió isavuconazol y del 20,2% en voriconazol, con una diferencia de tratamiento ajustada de -1 % (IC 95 %: -7,8% a +5,7%). Por este motivo, los autores concluyeron que isavuconazol fue no inferior a voriconazol debido a que el límite superior del IC no superó el 10%. La recomendación en contra del uso de D-AmB se basó en un ECA no cegado que comparó D-AmB con voriconazol, previamente mencionado (Herbrecht et al., 2002).

La GPC de la ECIL-6 no cumple con los dominios tres y seis del instrumento AGREE-II dado que no se describen los métodos sistemáticos para la búsqueda de la evidencia, los criterios de inclusión para seleccionar la evidencia o un método de actualización de la guía. Las recomendaciones brindadas respecto al uso de antifúngicos de primera línea se basan en evidencia descrita y citada por la ECIL-6. Además, se corresponden con el nivel de evidencia descrito y se relacionan entre sí, pero ninguna de ellas comparó el uso de isavuconazol con D-AmB, de acuerdo con lo planteado en la pregunta PICO del presente dictamen. Por otro lado, se describe que el financiamiento fue brindado por la ESCMID, la *European Confederation of Medical Mycology* (ECMM), y la *European Respiratory Society* (ERS). La GPC no menciona si existieron conflictos de interés de los autores o un procedimiento para su actualización.

La GPC sobre el diagnóstico y manejo de aspergilosis publicada por la IDSA (*Infectious Diseases Society of America*) en el año 2016 tuvo como objetivo resumir la evidencia actual para el tratamiento de las diversas formas de aspergilosis: aspergilosis invasiva (AI) crónica y alérgica (Patterson et al., 2016). La IDSA recomendó como tratamiento primario al voriconazol (recomendación fuerte¹⁰, nivel de evidencia alta). Respecto a las terapias alternativas las opciones recomendadas por la IDSA incluyen a la L-AmB (recomendación fuerte; evidencia de calidad moderada), isavuconazol (recomendación fuerte; evidencia de calidad moderada) u otras formulaciones lipídicas de AmB (recomendación débil¹¹; evidencia de baja calidad). Además, la IDSA consideró el uso de D-AmB para el tratamiento inicial y de rescate cuando no se puede administrar voriconazol. Por otro lado, la IDSA menciona que D-AmB debe reservarse para su uso

¹⁰ Recomendación fuerte: Para la población, la mayoría de las personas en esta situación tomarían esta decisión. Para trabajadores de salud, la mayoría de las personas deberían recibir la toma de decisión. Para gestores políticos, la recomendación debe ser adaptada como política en la mayoría de las situaciones.

¹¹ Recomendación débil: Para la población, muchas personas en esta situación tomarían esta decisión, pero muchos no lo harían. Para trabajadores de salud, esté preparado para ayudar a personas a tomar una decisión que sea consistente con sus propios valores o que ayude a la toma de decisión compartida. Para gestores políticos, hay una necesidad de debate sustancial e involucramiento de partes interesadas.

en entornos con recursos limitados en los que no se dispone de agentes alternativos (recomendación fuerte, evidencia moderada). Dentro del texto de la GPC y no acompañado de evidencia, la IDSA mencionó que para pacientes críticamente enfermos se prefiera la vía parenteral. No obstante, al momento de realizar el cambio a una terapia oral debería de utilizarse dosis máximas del medicamento para alcanzar el nivel sérico objetivo, aunque esto solo aplicaría para pacientes que pueden tolerar la vía oral.

Respecto a su análisis crítico, la GPC de la IDSA cumple con los dominios tres y seis del instrumento AGREE-II. La GPC no especificó que las recomendaciones incluyen a pacientes adultos críticamente enfermos y brindó sus recomendaciones para pacientes con API de manera general. Además, hay una relación explícita entre cada una de las recomendaciones y las evidencias en las que se basan. La recomendación a favor del uso de voriconazol y en contra del uso de D-AmB se basó en el estudio de no inferioridad que comparó voriconazol con D-AmB previamente descrito (Herbrecht et al., 2002). Además, la recomendación sobre el uso de isavuconazol se basó en el ECA SECURE, estudio de fase 3 de no inferioridad que comparó voriconazol con isavuconazol para el tratamiento primario de infección fúngica invasiva (Maertens et al., 2016) en adultos con enfermedades oncohematológicas o receptores de trasplante alogénico hematopoyético, que reportó que isavuconazol era no inferior a voriconazol y presentó menos eventos adversos.

La IDSA utilizó el sistema GRADE para la evaluación de la calidad de la evidencia y la formulación de sus recomendaciones. Además, la IDSA utilizó métodos sistemáticos para la búsqueda de la evidencia, describió los criterios para seleccionarla y formular las recomendaciones. Asimismo, existió una relación explícita entre cada una de las recomendaciones y las evidencias en las que se basan. Además, el panel recibió comentarios de dos revisores externos antes de la publicación de la guía. Por otro lado, la IDSA mencionó que anualmente se solicitará a los presidentes del panel su opinión sobre la necesidad de actualizar las directrices. La guía fue financiada por la IDSA. Respecto a los conflictos de interés, 10 de 17 miembros (58,8%) del comité de expertos reportaron haber recibido apoyo para investigación, ser parte del consejo de asesores, ser consultor o haber recibido honorarios de la farmacéutica fabricante de la tecnología en evaluación, lo que pudo sesgar la formulación de las recomendaciones. Sin embargo, la guía menciona el manejo de los conflictos de interés reportados por parte de un comité, el cual se revisó caso por caso para decidir si debía excluirse la participación de un miembro del comité debido a un conflicto de interés.

La ETS del Comité Canadiense de Expertos en Medicamentos (CDEC) del CDA-AMC recomendó el reembolso de isavuconazol en pacientes adultos para el tratamiento de la aspergilosis invasiva (AI) solo si se cumple la siguiente condición: una reducción del precio del medicamento de al menos el 70% (CDA, 2019). La CDA-AMC basó su recomendación en el ECA SECURE (Maertens et al., 2016), estudio de fase 3 de no inferioridad que comparó el isavuconazol con el voriconazol en 527 pacientes adultos

con diagnóstico confirmado, probable y posible de enfermedad fúngica invasiva causada por *Aspergillus spp* u otros hongos filamentosos. Este ECA reportó que la mortalidad por todas las causas desde la primera dosis del fármaco del estudio hasta el día 42 para la población ITT fue del 18,6 % con isavuconazol (48 pacientes) y 20,2% con voriconazol (52 pacientes), y la respuesta general al tratamiento fue de 39% en el grupo isavuconazol y del 41% en el grupo voriconazol, considerando al isavuconazol como no inferior al voriconazol (diferencia de tratamiento ajustado de -1% IC95%: -7,8 a 5,7) para el tratamiento primario en sospecha de enfermedad fúngica invasiva. Además, se reportó EA relacionados al medicamento en 109 (42%) participantes que recibieron isavuconazol y en 155 (60%) participantes que recibieron voriconazol ($p < 0,001$).

Adicionalmente, la CDA-AMC incluyó una RS con MAR, una evaluación farmacoeconómica del fabricante y los aportes de un experto clínico con experiencia en el tratamiento de AI. La RS con MAR (Herbrecht et al., 2018) incluyó cuatro estudios: el primero comparó D-AmB con L-AmB (Leenders et al., 1998), el segundo comparó dos dosis distintas de L-AmB (Cornely et al., 2011), el tercero comparó voriconazol con D-AmB (Herbrecht et al., 2015) y el cuarto fue el estudio SECURE, mencionado previamente. Sin embargo, debido a diversas limitaciones, en particular la posible heterogeneidad metodológica, clínica y la escasez de ECA, la CDA-AMC no pudo concluir sobre la eficacia comparativa del isavuconazol y otras terapias disponibles.

El análisis de costos no consideró el comparador de la pregunta PICO del presente dictamen ya que comparó isavuconazol con voriconazol. El modelo económico de la CDA-AMC incluyó pacientes con sospecha de AI en su mayoría y con mucormicosis en un 5,75%. La CDA-AMC estimó el precio de isavuconazol en CAD 400 por un vial de 200 mg para administración endovenosa con un costo total de ocho semanas de CAD 24.000 (a una dosis de 200 mg 3 veces al día). En el análisis de costo efectividad que comparó isavuconazol con voriconazol presentado por el fabricante, se reportó una razón de costo-utilidad incremental (RCEI) de CAD 73.036 (equivalente a PEN 191.149,82, tasa de cambio al 19 de junio del 2025) por año de vida ajustado por calidad (AVAC) ganado en el tratamiento de pacientes con sospecha de AI. De esta manera, la CDA-AMC indicó que para que isavuconazol tenga un 80% de probabilidad de ser costo-efectivo, con un umbral de CAD 50.000 por AVAC, se requería una reducción de al menos el 70% del precio del medicamento.

Las limitaciones del estudio SECURE identificadas por la CDA-AMC incluyeron el alto porcentaje de pacientes que discontinuaron el tratamiento, siendo del 54,3% para el grupo isavuconazol y del 53,5% para voriconazol, y que no se informó si los pacientes habían recibido un tratamiento previo al que hubieran presentado falla. Además, el estudio excluyó pacientes con falla renal y hepática, los cuales serían importantes en el contexto de nuestra pregunta PICO. También, la CDA-AMC reconoce las limitaciones de su modelo de costo efectividad, como que no se tuvo en cuenta el desperdicio de medicamentos intravenosos, lo que subestimó los costos de estos.

Respecto a la ETS de la CDA-AMC, esta aplicó para la población adulta canadiense con AI, pero no se especificó si incluyó a pacientes críticamente enfermos. Además, no incluyó estudios que compararan isavuconazol con D-AmB como tratamiento para AI y no se consideró ningún aporte de pacientes. Finalmente, la decisión de recomendación se basó en evidencia indirecta y requirió una reducción del 70% del costo del medicamento.

La ETS del SMC de Escocia se publicó en el año 2016 y recomendó el uso de isavuconazol endovenoso y oral para el tratamiento de adultos con diagnóstico de AI. Su recomendación se basó en el estudio SECURE (Maertens et al., 2016) en el cual isavuconazol fue no inferior respecto al voriconazol en el desenlace de mortalidad por todas las causas hasta el día 42. La SMC no evaluó la comparación de isavuconazol con D-AmB, pero sí comparó isavuconazol con L-AmB. La SMC manifestó que el isavuconazol sería una alternativa de tratamiento para AI. Además, la SMC consideró la opinión de pacientes, quienes manifestaron que el isavuconazol ofrece la posibilidad de tener menos efectos secundarios y menos interacciones farmacológicas que otras opciones de tratamiento. El análisis económico de la SMC comparó isavuconazol con voriconazol y L-AmB, y utilizó un promedio ponderado de ambos comparadores del 75% y 25% para voriconazol y L-AmB respectivamente. Se asumió un tiempo de tratamiento de 46,7 días según el tiempo medio de tratamiento en el estudio SECURE. Para la indicación de aspergilosis invasiva, los resultados indicaron que el isavuconazol costaría GBP 15.917 (equivalente a PEN 76.920,49, tasa de cambio al 19 de junio de 2025) por paciente, en comparación con GBP 16.019 (equivalente a 77.413,42) para el promedio ponderado de los comparadores (voriconazol y L-AmB). Por tanto, el SMC calculó un costo del isavuconazol de GBP 102 libras menos por paciente que el promedio ponderado de los comparadores. Por estos motivos, el SMC consideró a isavuconazol como la opción de tratamiento preferida para su contexto.

Cheng et al. publicaron en 2024 una RS con MAR con el objetivo de estimar la eficacia de diferentes drogas antifúngicas en el tratamiento inicial de API (Cheng et al., 2024). La búsqueda sistemática fue realizada en tres bases de datos hasta el 30 de mayo del 2023. Los autores incluyeron ocho ECA, con un total de 1431 pacientes (143 recibieron isavuconazol y 200 D-AmB), que evaluaron el tratamiento de primera línea para API. La población incluida en el estudio fueron pacientes oncohematológicos, con trasplante de células hematopoyéticas y órgano sólido, tumores sólidos, EPOC, diabetes mellitus, mieloma múltiple y anemia aplásica. Las intervenciones evaluadas fueron voriconazol, posaconazol, isavuconazol, voriconazol + anidulafungina, L-AmB, D-AMB y amfotericina complejo lipídico (ABCD). Ningún ECA comparó de forma directa el uso de isavuconazol con D-AmB, pero la RS sí realizó esta comparación como parte de su MAR. El riesgo de sesgo fue evaluado con la herramienta RoB, siendo considerados dos estudios como bajo riesgo de sesgo, cinco estudios como moderado y un estudio como alto riesgo de sesgo. En cuanto a los estudios incluidos en el MAR de isavuconazol y D-AmB, un

estudio fue considerado de riesgo moderado de sesgo (Herbrecht et al., 2002) y otro estudio de bajo riesgo de sesgo (Maertens et al., 2016).

Los desenlaces principales fueron la mortalidad por todas las causas y la respuesta general al tratamiento¹². Respecto al resultado de mortalidad por todas las causas, isavuconazol fue estadísticamente superior en comparación con la D-AmB (OR 0,38; IC 95%: 0,18 a 0,78). De acuerdo con el análisis de la superficie bajo la curva de la clasificación acumulada¹³ (SUCRA, por sus siglas en inglés) para reducir la mortalidad, isavuconazol (SUCRA 68%) se ubicó en el tercer lugar y D-AmB (SUCRA 6,4%) se ubicó en el último lugar de ocho antifúngicos evaluados. Para el desenlace de respuesta general, el isavuconazol logró una respuesta superior en comparación con D-AmB (OR 2,72; IC 95%: 1,30-5,70). Estos resultados fueron obtenidos a través de una comparación indirecta con el MAR. De acuerdo con el análisis SUCRA, respecto a la respuesta general al tratamiento, isavuconazol con 72,1% se ubicó en el tercer lugar y D-AmB en el séptimo lugar de ocho antifúngicos evaluados, con un 17%. En suma, los autores reportaron que los triazoles de segunda generación (entre ellos isavuconazol) presentaron una reducción en la mortalidad por todas las causas y una respuesta general al tratamiento significativamente superior a D-AmB para el tratamiento de API.

Por otro lado, aunque no fue posible evaluar los estudios que incluyeron anfotericinas B para el desenlace de eventos adversos, se evaluaron los EA de isavuconazol, posaconazol, voriconazol y voriconazol con anidulafungina. De acuerdo con el análisis SUCRA, isavuconazol mostró mayor probabilidad de alteraciones del oído en 63,6%, ocupando el primer lugar respecto a la comparación con los otros antifúngicos y el segundo lugar en alteraciones generales y del sitio de administración con un 57,8%. Respecto a las alteraciones renales, ocupó el tercer lugar con 20,9%, en comparación con voriconazol y posaconazol.

A continuación, se describirán brevemente los estudios incluidos en la RS con MAR, los que también fueron mencionados en las GPC y ETS descritas previamente.

El ECA SECURE (Maertens et al. 2016), estudio de fase 3, multicéntrico, comparativo de no inferioridad, cegado, incluyó pacientes mayores de 18 años con diagnóstico confirmado, probable y posible de enfermedad fúngica invasiva causada por *Aspergillus spp* u otros hongos filamentosos. El desenlace principal fue evaluar la mortalidad por cualquier causa desde la primera dosis del fármaco del estudio hasta el día 42 en la población ITT. Los desenlaces secundarios fueron evaluar la mortalidad por todas las causas desde la primera dosis del fármaco del estudio hasta el día 84, las respuestas generales, clínicas, micológicas y radiológicas (según la evaluación del comité de

¹² Respuesta completa y parcial, según se define en cada estudio.

¹³ Procedimiento estadístico utilizado en revisiones sistemáticas para evaluar múltiples tratamientos y que permite clasificar jerárquicamente el efecto de las intervenciones.

revisión de datos) el día 42, el día 84 y el final del tratamiento, así como la seguridad y la tolerabilidad.

Para el desenlace principal, el análisis incluyó 123 pacientes con AI confirmada o probable en el grupo isavuconazol y 108 en el grupo voriconazol. Los autores hallaron que la mortalidad por todas las causas hasta el día 42 fue de 23/123 (19%) en el grupo de isavuconazol y de 24/108 (22%) en el grupo de voriconazol (diferencia de tratamiento ajustada: -2,7 %, IC del 95 %: -12,9 a +7,5). La mortalidad hasta el día 84 fue de 35/123 (28%) en isavuconazol y de 39/108 (36%) en voriconazol (diferencia de tratamiento ajustada: -5,7 %, IC del 95 %: -17,1 a +5,6). Para la respuesta completa al final del tratamiento en el análisis por intención de tratar modificado se halló éxito en 50 participantes (35%) del grupo isavuconazol y en 47 participantes (36%) del grupo voriconazol (diferencia de tratamiento ajustado de +1,6% IC95%: -9,3 a 12,6). Los EA se reportaron en 247 (96%) pacientes del grupo isavuconazol, siendo los más comunes las náuseas (27,6%), los vómitos (24,9%), la diarrea (23,7%), la pirexia (22,2%), la hipocalemia (17,5%) y la cefalea (16%). Otros EA fueron reportados con una frecuencia menor al 15%, los cuales fueron: el estreñimiento, la disnea, la tos, la neutropenia febril, los escalofríos, la fatiga, entre otros. El 42% (n=109) en quienes recibieron isavuconazol reportaron EA relacionados con el fármaco y fue motivo para suspender el tratamiento en el 14% de pacientes en los que se determinó que el EA estaba relacionado con la medicación. Los EA relacionados a los medicamentos del estudio se reportaron con mayor frecuencia en el grupo voriconazol (60% en comparación con 42%, $p < 0,001$), siendo una diferencia estadísticamente significativa. En general, los EA de alteraciones hepato biliares, oculares, en la piel y el tejido celular subcutáneo fueron menos frecuentes en el grupo que recibió isavuconazol, con resultado estadísticamente significativo.

El ECA no cegado que tuvo el objetivo de demostrar la no inferioridad de voriconazol comparado con D-AmB en la semana 12 de tratamiento enroló un total de 144 pacientes en el grupo voriconazol y 133 en el grupo D-AmB (Herbrecht et al., 2002). La población incluyó pacientes mayores de 12 años con diagnóstico de AI confirmada o probable con neoplasias malignas, trasplantados hematopoyéticos, trasplante autólogo de células hematopoyéticas, cáncer hematológico, anemia aplásica o síndrome mielodisplásico; u otras condiciones inmunodepresoras, incluido el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), la recepción de terapia con corticosteroides y el trasplante de órganos sólidos. Los autores excluyeron pacientes en ventilador mecánico o con una expectativa de vida menor a 72 horas.

Respecto a la seguridad, en el grupo voriconazol se produjeron menos EA serios potencialmente relacionados con el fármaco que en el grupo de D-AmB (13,4% vs 24,3% respectivamente, $p = 0,008$). Además, se reportó una mayor frecuencia de EA de tipo injuria renal (10,3%), hipocalemia (3,2%) y eventos sistémicos (3,8%) como fiebre escalofríos, anafilaxia, astenia o mialgia, en aquellos que recibieron D-AmB, siendo una

diferencia estadísticamente significativa al compararse con los EA reportados en aquellos que recibieron voriconazol.

Adicionalmente, el equipo técnico del IETSI calculó el efecto absoluto en la mortalidad por todas las causas respecto a los resultados relativos obtenidos por el MAR al comparar indirectamente isavuconazol y D-AmB (OR 0,38, IC 95% 0,18 a 0,78). De esta manera, se obtuvo una reducción absoluta de riesgo de -213 muertes por 1000 pacientes con API (IC 95%; -322 a -60)¹⁴.

Respecto al análisis crítico, la confianza de la RS con MAR fue considerada críticamente baja según la herramienta AMSTAR-2. Esto debido a que no incluyó la lista de estudios excluidos, no interpretó o discutió los resultados considerando la evidencia indirecta, o consideró el riesgo de sesgo al interpretar los resultados, criterios críticos de acuerdo con la herramienta AMSTAR-2.

Por otro lado, la población de los estudios incluidos fue homogénea ya que en su mayoría incluyó pacientes oncohematológicos y con infección pulmonar, sin embargo, la población no fue representativa de la población de la pregunta PICO debido a que no incluyó pacientes críticamente enfermos. En lo referente al desenlace de respuesta general al tratamiento, no hubo una definición brindada por el MAR. Por este motivo, los autores de la RS se limitaron a tomar las definiciones de cada ECA incluido, las cuales eran variables. Esto debido a que algunos autores de los ECA lo definieron como una respuesta completa¹⁵ al tratamiento mientras que otros como una respuesta parcial¹⁶. Por otra parte, el estudio no cegado que comparó D-AmB con voriconazol (Herbrecht et al. 2002) tuvo una evaluación de bajo riesgo de sesgo para el ítem de cegamiento de los participantes y del personal de estudio según los autores de la RS con MAR. El equipo técnico de IETSI difiere en esta evaluación debido a que el estudio fue un ECA sin cegamiento de los participantes, investigadores y personal estadístico. Además, la evidencia presentada para responder a la pregunta PICO del presente dictamen de ETS se limitó al uso de evidencia indirecta, lo que reduciría la certeza de la evidencia. Otra limitación reportada por los autores de la RS fue que no pudieron incluir a todos los tratamientos para comparar la presentación de eventos adversos, y no se incluyeron a los diferentes tipos de amfotericinas. Asimismo, los autores de la RS tampoco evaluaron la certeza de la evidencia para los EA descritos. Sin embargo, al explorar los EA de los ECA que fueron incluidos en la RS con MAR que evaluaron a la intervención y al comparador de interés para el presente dictamen, se identificó que D-AmB presentó mayores EA de injuria renal e hipocalemia en comparación con voriconazol. Por otro lado, isavuconazol presentó menos EA en comparación con voriconazol. Asimismo, de acuerdo con el análisis SUCRA de la RS con MAR, isavuconazol ocupó el primer lugar

¹⁴ El cálculo fue llevado a cabo en el programa GRADEpro, considerando 43/143 eventos y totales del grupo isavuconazol provenientes del ECA SECURE y 51/113 eventos y totales del grupo de D-AmB provenientes del ECA de Herbrecht, así como un OR 0,38 (IC 95% 0,18 a 0,78).

¹⁵ Definida como la resolución de todos los signos y síntomas clínicos y de más del 90 % de las lesiones radiológicas debidas a aspergilosis invasiva.

¹⁶ Definida por la mejoría clínica y una mejoría superior al 50 % en los hallazgos radiológicos.

en la asociación con alteraciones del oído, el segundo lugar en alteraciones generales y del sitio de administración y el tercer lugar respecto a las alteraciones renales al ser comparado con posaconazol, voriconazol y voriconazol con anidulafungina.

Ante la confianza críticamente baja de la RS con MAR, el equipo técnico de IETSI decidió realizar una evaluación de la certeza de la evidencia para la comparación de isavuconazol y D-AmB en el desenlace crítico de mortalidad. Para ello el equipo técnico del IETSI utilizó el OR de 0,38 (IC 95% 0,18 a 0,78) que también fue obtenido por otra RS con MAR¹⁷ que incluyó los mismos estudios para esta comparación (Herbrecht et al. 2018), aunque tuvo una fecha de búsqueda más antigua (06 de enero de 2015). Además, consideramos utilizar este resultado dado que al realizar la búsqueda de la evidencia no se hallaron otros ECA que puedan ser incluidos en una RS con MAR para la comparación de interés de este dictamen. En suma, la certeza de la evidencia fue baja¹⁸ para el desenlace de mortalidad. Con ello, el resultado se interpretaría de la siguiente manera: por cada 1000 personas a las que brindemos isavuconazol en lugar de D-AmB podríamos evitar 213 (de -322 a -60) muertes en pacientes con API. A pesar de la baja certeza de la evidencia, este resultado fue considerado relevante dado que expresa una considerable reducción del desenlace crítico de mortalidad en pacientes con API.

En resumen, las GPC incluidas coinciden en recomendar como tratamiento de primera línea a los azoles de segunda generación, entre ellos el isavuconazol. Cabe resaltar que las recomendaciones se basan en ECA realizados prioritariamente en poblaciones de pacientes oncohematológicos con AI y en estudios observacionales retrospectivos que incluyen población críticamente enferma, pero que ninguno comparó directamente isavuconazol con D-AmB. La única guía que emite recomendaciones para población críticamente enferma (García-Vidal et al., 2019) remarca que sus recomendaciones han sido extrapolada de los resultados obtenidos en población oncohematológica no críticamente enferma. Además, no se halló evidencia directa que compare isavuconazol con D-AmB, tanto para recomendaciones a favor de su uso como para recomendaciones en contra de su uso. La ETS de la CDA-AMC aprobó el uso de isavuconazol en pacientes con aspergilosis invasiva con la condición de una reducción de su precio en un 70% (CAD, 2019). Por otro lado, la ETS de la SMC también aprobó isavuconazol considerándolo la opción de tratamiento preferida, al compararlo con voriconazol (sólo disponible en EsSalud en presentación para administración oral) y L-AmB, pero no realizó una comparación con D-AmB.

¹⁷ El resultado obtenido fue un logaritmo natural del odds de 1.00 (0,26 a 1,74) que al convertirlo a OR se obtuvo 2,72 (IC 95% 1,30 a 5,70) expresando que quienes recibieron D-AmB tuvieron 2,72 veces más de odds de morir en comparación con quienes recibieron isavuconazol. Este OR es equivalente a un OR de 0,37 (IC 95%: 0.18 a 0.77) que expresa que quienes recibieron isavuconazol tuvieron un 73% menos de odds de morir en comparación con quienes recibieron D-AmB. Este último OR es similar al OR obtenido por la RS con MAR de Cheng et al., que fue incluida en el presente dictamen de ETS.

¹⁸ Evaluada utilizando la metodología GRADE para metaanálisis en red. La certeza fue baja debido al alto riesgo de sesgo de los estudios y a la intransitividad.

Debido a la falta de estudios que evaluaron isavuconazol versus D-AmB, se decidió incluir una RS con MAR que evaluó esta comparación de manera indirecta para el desenlace crítico de mortalidad por todas las causas (Cheng et al., 2024). La evidencia proveniente de la RS con MAR halló que el isavuconazol presentó una reducción en la mortalidad por todas las causas y una respuesta general al tratamiento significativamente superior a D-AmB. No obstante, este hallazgo fue en base a evidencia indirecta y la RS con MAR fue considerada de una confianza críticamente baja debido a otras limitaciones metodológicas. Por estos motivos, el equipo técnico del IETSI realizó una nueva valoración del riesgo de sesgo de los ECA incluidos en la RS con MAR y evaluó la certeza de la evidencia para el desenlace de mortalidad. Por ello, el IETSI concluyó que el resultado de la comparación indirecta de isavuconazol y D-AmB para el desenlace de mortalidad tenía una baja certeza. Con ello, se concluyó que por cada 1000 personas a las que brindemos isavuconazol en lugar de D-AmB podríamos evitar 213 (de -322 a -60) muertes en pacientes con API. Este resultado fue considerado clínicamente relevante, teniendo en cuenta el estado críticamente enfermo de la población objetivo del presente dictamen de ETS. Respecto a la seguridad, el ECA que evaluó isavuconazol reportó que los EA relacionados al medicamento fueron menores en comparación a voriconazol (Maertens et al., 2016), mientras que el ECA que comparó D-AmB con voriconazol reportó que la injuria renal, la hipocalemia y los eventos sistémicos ocurrieron con mayor frecuencia en el grupo que recibió D-AmB (Herbrecht et al., 2002). Por estos motivos, el perfil de seguridad de isavuconazol fue considerado aceptable.

Es importante señalar que actualmente no se cuenta con evidencia directa proveniente de ECA o estudios observacionales que comparen el uso de isavuconazol con D-AmB en la población propuesta en el presente dictamen. Tampoco se identificaron estudios en desarrollo o ejecución al consultar la página web de registros de ensayos clínicos www.clinicaltrials.gov. Esto podría deberse a que D-AmB es un medicamento antiguo y que el surgimiento de nuevos antifúngicos, con posibles menos eventos adversos, no motive realizar ECA que compare D-AmB con nuevas tecnologías, inclusive debido a consideraciones éticas. Sin embargo, ante la necesidad de evaluar isavuconazol, antifúngico que podría tener un efecto importante en un desenlace crítico como mortalidad en pacientes con API críticamente enfermos, los hallazgos de un análisis de evidencia indirecta fueron considerados importantes en el presente dictamen. Esto debido a que actualmente los pacientes críticamente enfermos con API reciben D-AmB como primera opción en EsSalud, lo que los podría exponer a mayor ocurrencia de eventos adversos como injuria renal, hipocalemia y otros eventos sistémicos evidenciados en los estudios previamente descritos.

En conclusión, con todo lo mencionado previamente, se consideraron los siguientes aspectos: i) Actualmente, los pacientes con API críticamente enfermos, que no pueden recibir tratamiento por vía oral, cuentan con la D-AmB como tratamiento de primera línea, la cual se encuentra disponible en el petitorio de EsSalud. ii) Las GPC

recomiendan isavuconazol como una opción terapéutica de primera línea para pacientes con API, así como para pacientes críticamente enfermos que sufran de esta condición. Ninguna de las GPC incluidas recomiendan como antifúngico de primera línea a la D-AmB, mientras que la GPC de la IDSA menciona que D-AmB debería reservarse para entornos con recursos limitados. iii) Las ETS recomiendan el uso de isavuconazol, aunque condicionan su uso a una reducción del 70% de su precio. Además, las ETS utilizaron evidencia indirecta y aquella que comparó isavuconazol con voriconazol para emitir sus conclusiones. iv) Ante la ausencia de ECA o estudios observacionales que comparen directamente isavuconazol con D-AmB, y considerando que no existen registros de estudios en curso, así como que es poco probable que se desarrollen debido a que D-AmB es un antifúngico antiguo que tendría un perfil de seguridad desfavorable frente a antifúngicos emergentes, se decidió incluir evidencia indirecta proveniente de una RS con MAR y valorar la certeza de dicha evidencia. v) La RS con MAR evidenció que isavuconazol podría brindar una reducción absoluta relevante en el desenlace crítico de mortalidad por todas las causas en comparación con D-AmB (certeza baja). vi) El perfil de seguridad de isavuconazol fue considerado aceptable al revisar los ECA incluidos en la RS con MAR, mientras que el uso de D-AmB tuvo mayor incidencia de injuria renal, hipocalcemia, y eventos sistémicos. vi) A pesar de la baja certeza de la evidencia, se consideró que isavuconazol podría brindar un beneficio importante en la mortalidad de los pacientes críticamente enfermos con API, quienes actualmente se encuentran expuestos a los mayores eventos adversos de D-AmB. No obstante, y ante la baja certeza de la evidencia, se debería realizar una estricta farmacovigilancia de eventos adversos serios y elaborar un registro que recabe información sobre la mortalidad y eventos adversos de los pacientes con API críticamente enfermos que usen isavuconazol en EsSalud.

VI. CONCLUSIÓN

Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación-IETSI aprueba el uso de isavuconazol para pacientes adultos críticamente enfermos con diagnóstico de aspergilosis pulmonar invasiva, como producto farmacéutico no incluido en el Petitorio Farmacológico de EsSalud, según lo establecido en el Anexo N.º 1. La vigencia del presente dictamen preliminar es de un año a partir de la fecha de publicación. Así, la continuación de aprobación de uso estará sujeta a la evaluación de los resultados obtenidos y de la nueva evidencia que surja en el tiempo.

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Baddley, John W., Jennifer M. Stephens, Xiang Ji, Xin Gao, Haran T. Schlamm, y Miriam Tarallo. 2013. «Aspergillus in Intensive Care Unit (ICU) Patients: Epidemiology and Economic Outcomes». *BMC Infectious Diseases* 13 (enero):29. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-13-29>.
- Bertin-Biasutto, Lise, Olivier Paccoud, Dea Garcia-Hermoso, Blandine Denis, Karine Boukris-Sitbon, Olivier Lortholary, Stéphane Bretagne, et al. 2025. «Features of Invasive Aspergillus Caused by *Aspergillus flavus*, France, 2012–2018». *Emerging Infectious Diseases* 31 (5): 896-905. <https://doi.org/10.3201/eid3105.241392>.
- CDA. (2019). Isavuconazole. <https://www.cda-amc.ca/isavuconazole>
- Chen, Yan, Jiaojiao Zhao, Yifei Wang, Long Ge, Joey Sum-Wing Kwong, Junjie Lan, Rui Zhang, et al. 2024. «The Efficacy and Safety of First-Line Monotherapies in Primary Therapy of Invasive Aspergillus: A Systematic Review». *Frontiers in Pharmacology* 15:1530999. <https://doi.org/10.3389/fphar.2024.1530999>.
- Cheng, Jing, Hedong Han, Wenwen Kang, Zijin Cai, Ping Zhan, y Tangfeng Lv. 2024. «Comparison of Antifungal Drugs in the Treatment of Invasive Pulmonary Aspergillus: A Systematic Review and Network Meta-Analysis». *Frontiers in Microbiology* 15:1504826. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2024.1504826>.
- Cornely, Oliver A. 2017. «Isavuconazole: Is There a Need for a New Antifungal?» *The Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 72 (suppl_1): i2-4. <https://doi.org/10.1093/jac/dkx027>.
- Cornely, Oliver A., Johan Maertens, Mark Bresnik, Ramin Ebrahimi, Emma Dellow, Raoul Herbrecht, y J. Peter Donnelly. 2011. «Efficacy Outcomes in a Randomised Trial of Liposomal Amphotericin B Based on Revised EORTC/MSG 2008 Definitions of Invasive Mould Disease». *Mycoses* 54 (5): e449-455. <https://doi.org/10.1111/j.1439-0507.2010.01947.x>.
- DIGEMID (2018). CRESEMBA. https://www.digemid.minsa.gob.pe/Archivos/FichasTecnicas/EspecialidadesFarmaceuticas/2018/EE06060_FT_V01.pdf
- DIGEMID (2019). AMPHOTRET. https://www.digemid.minsa.gob.pe/Archivos/FichasTecnicas/EspecialidadesFarmaceuticas/2019/EE07834_FT_V01.pdf
- EMA (2023). Cresemba. European Medicines Agency. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/cresemba>
- Fortún, Jesús, Yolanda Meije, Gema Fresco, y Santiago Moreno. 2012. «Aspergilosis. Formas clínicas y tratamiento». *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica* 30 (4): 201-8. <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2011.12.005>.
- García-Vidal, Carolina, Ana Alastruey-Izquierdo, Manuela Aguilar-Guisado, Jordi Carratalà, Carmen Castro, Mario Fernández-Ruiz, José María Aguado, et al. 2019. «Executive Summary of Clinical Practice Guideline for the Management of Invasive Diseases Caused by *Aspergillus*: 2018 Update by the GEMICOMED-SEIMC/REIPI». *Enfermedades Infecciosas Y Microbiología Clínica (English Ed.)* 37 (8): 535-41. <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2018.03.018>.
- Gregson, Lea, Joanne Goodwin, Adam Johnson, Laura McEntee, Caroline B. Moore, Malcolm Richardson, William W. Hope, y Susan J. Howard. 2013. «In Vitro Susceptibility of *Aspergillus fumigatus* to Isavuconazole: Correlation with Itraconazole, Voriconazole, and Posaconazole». *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 57 (11): 5778-80. <https://doi.org/10.1128/AAC.01141-13>.
- Herbrecht, Raoul, David W. Denning, Thomas F. Patterson, John E. Bennett, Reginald E. Greene, Jörg-W. Oestmann, Winfried V. Kern, et al. 2002. «Voriconazole versus Amphotericin B for Primary Therapy of Invasive Aspergillus». *The New*

- England Journal of Medicine* 347 (6): 408-15.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa020191>.
- Herbrecht, Raoul, Daniel Kuessner, Nicholas Pooley, Jan Posthumus, y Cesar Escrig. 2018. «Systematic Review and Network Meta-Analysis of Clinical Outcomes Associated with Isavuconazole versus Relevant Comparators for Patients with Invasive Aspergillosis». *Current Medical Research and Opinion* 34 (12): 2187-95. <https://doi.org/10.1080/03007995.2018.1502659>.
- Herbrecht, Raoul, Thomas F Patterson, Monica A Slavin, Oscar Marchetti, Johan Maertens, Elizabeth M Johnson, Haran T Schlamm, J Peter Donnelly, y Peter G Pappas. 2015. «Application of the 2008 Definitions for Invasive Fungal Diseases to the Trial Comparing Voriconazole versus Amphotericin B for Therapy of Invasive Aspergillosis: A Collaborative Study of the Mycoses Study Group (MSG 05) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer Infectious Diseases Group». *Clinical Infectious Diseases* 60 (5): 713-20. <https://doi.org/10.1093/cid/ciu911>.
- IETSI - EsSalud. 2016. «Resolución N° 014-IETSI-ESSALUD-2016». https://www.essalud.gob.pe/ietsi/pdfs/normas/Directiva_003_2016_Fuera_de_Petitorio_Concordada310717.pdf.
- IETSI-EsSalud (2017). Eficacia y Seguridad de Amfotericina B Liposomal como tercera línea de tratamiento en pacientes con aspergillosis invasiva y reacción adversa a voriconazol y amfotericina B deoxicolato. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 028-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2017. Lima, Perú. https://ietsi.essalud.gob.pe/wp-content/uploads/2021/12/DICT_028_SDEPFYOTS_DETS_2017_compressed.pdf
- Jenks, Jeffrey D., Hannah H. Nam, y Martin Hoenigl. 2021. «Invasive Aspergillosis in Critically Ill Patients: Review of Definitions and Diagnostic Approaches». *Mycoses* 64 (9): 1002-14. <https://doi.org/10.1111/myc.13274>.
- Kayambankadzanja, Raphael Kazidule, Carl Otto Schell, Martin Gerdin Wärnberg, Thomas Tamras, Hedi Mollazadegan, Mats Holmberg, Helle Molsted Alvesson, y Tim Baker. 2022. «Towards Definitions of Critical Illness and Critical Care Using Concept Analysis». *BMJ Open* 12 (9): e060972. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2022-060972>.
- Koulenti, Despoina, Jose Garnacho-Montero, y Stijn Blot. 2014. «Approach to Invasive Pulmonary Aspergillosis in Critically Ill Patients». *Current Opinion in Infectious Diseases* 27 (2): 174-83. <https://doi.org/10.1097/QCO.0000000000000043>.
- Ledoux, Marie-Pierre, y Raoul Herbrecht. 2023. «Invasive Pulmonary Aspergillosis». *Journal of Fungi (Basel, Switzerland)* 9 (2): 131. <https://doi.org/10.3390/jof9020131>.
- Leenders, A. C., S. Daenen, R. L. Jansen, W. C. Hop, B. Lowenberg, P. W. Wijermans, J. Cornelissen, et al. 1998. «Liposomal Amphotericin B Compared with Amphotericin B Deoxycholate in the Treatment of Documented and Suspected Neutropenia-Associated Invasive Fungal Infections». *British Journal of Haematology* 103 (1): 205-12. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2141.1998.00944.x>.
- M, Ellsworth, y Ostrosky-Zeichner L. 2020. «Isavuconazole: Mechanism of Action, Clinical Efficacy, and Resistance». *Journal of Fungi (Basel, Switzerland)* 6 (4). <https://doi.org/10.3390/jof6040324>.
- Maertens, Johan A., Issam I. Raad, Kieren A. Marr, Thomas F. Patterson, Dimitrios P. Kontoyiannis, Oliver A. Cornely, Eric J. Bow, et al. 2016. «Isavuconazole versus Voriconazole for Primary Treatment of Invasive Mould Disease Caused by Aspergillus and Other Filamentous Fungi (SECURE): A Phase 3, Randomised-Controlled, Non-Inferiority Trial». *Lancet (London, England)* 387 (10020): 760-69. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)01159-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)01159-9).

- Meersseman, Wouter, Stefaan J. Vandecasteele, Alexander Wilmer, Eric Verbeken, Willy E. Peetermans, y Eric Van Wijngaerden. 2004. «Invasive Aspergillosis in Critically Ill Patients without Malignancy». *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 170 (6): 621-25. <https://doi.org/10.1164/rccm.200401-093OC>.
- Mellinghoff, Sibylle C., Matteo Bassetti, Daniela Dörfel, Stefan Hagel, Nicola Lehnert, Andrzej Plis, Enrico Schalk, Antonio Vena, y Oliver A. Cornely. 2018. «Isavuconazole Shortens the QTc Interval». *Mycoses* 61 (4): 256-60. <https://doi.org/10.1111/myc.12731>.
- Patterson, Thomas F., George R. Thompson, David W. Denning, Jay A. Fishman, Susan Hadley, Raoul Herbrecht, Dimitrios P. Kontoyiannis, et al. 2016. «Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Aspergillosis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America». *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America* 63 (4): e1-60. <https://doi.org/10.1093/cid/ciw326>.
- Tissot, Frederic, Samir Agrawal, Livio Pagano, Georgios Petrikos, Andreas H. Groll, Anna Skiada, Cornelia Lass-Flörl, Thierry Calandra, Claudio Viscoli, y Raoul Herbrecht. 2017a. «ECIL-6 Guidelines for the Treatment of Invasive Candidiasis, Aspergillosis and Mucormycosis in Leukemia and Hematopoietic Stem Cell Transplant Patients». *Haematologica* 102 (3): 433-44. <https://doi.org/10.3324/haematol.2016.152900>.
- Tissot, Frederic, Samir Agrawal, Livio Pagano, Georgios Petrikos, Andreas H. Groll, Anna Skiada, Cornelia Lass-Flörl, Thierry Calandra, Claudio Viscoli, y Raoul Herbrecht. 2017b. «ECIL-6 Guidelines for the Treatment of Invasive Candidiasis, Aspergillosis and Mucormycosis in Leukemia and Hematopoietic Stem Cell Transplant Patients». *Haematologica* 102 (3): 433-44. <https://doi.org/10.3324/haematol.2016.152900>.
- Ullmann, A. J., J. M. Aguado, S. Arikan-Akdagli, D. W. Denning, A. H. Groll, K. Lagrou, C. Lass-Flörl, et al. 2018. «Diagnosis and Management of Aspergillus Diseases: Executive Summary of the 2017 ESCMID-ECMM-ERS Guideline». *Clinical Microbiology and Infection: The Official Publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* 24 Suppl 1 (mayo):e1-38. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2018.01.002>.
- Vandewoude, K. H., S. I. Blot, D. Benoit, F. Colardyn, y D. Vogelaers. 2004. «Invasive Aspergillosis in Critically Ill Patients: Attributable Mortality and Excesses in Length of ICU Stay and Ventilator Dependence». *The Journal of Hospital Infection* 56 (4): 269-76. <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2004.01.006>.
- Vandewoude, Koenraad H., Stijn I. Blot, Pieter Depuydt, Dominique Benoit, Werner Temmerman, Francis Colardyn, y Dirk Vogelaers. 2006. «Clinical Relevance of Aspergillus Isolation from Respiratory Tract Samples in Critically Ill Patients». *Critical Care (London, England)* 10 (1): R31. <https://doi.org/10.1186/cc4823>.
- Vincent, Jean-Louis, y Jacques Creteur. 2019. «Chapter 1 - The Critically Ill Patient». En *Critical Care Nephrology (Third Edition)*, editado por Claudio Ronco, Rinaldo Bellomo, John A. Kellum, y Zaccaria Ricci, 1-4.e1. Philadelphia: Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-44942-7.00001-7>.

VIII. ANEXO

ANEXO N.º 1. CONDICIONES DE USO

El paciente considerado para recibir isavuconazol endovenoso debe cumplir con los siguientes criterios clínicos. Estos criterios deben ser acreditados por el médico especialista tratante* al momento de solicitar la aprobación del medicamento al Comité Farmacoterapéutico correspondiente en cada paciente específico (Directiva N.º 003-IETSI-ESSALUD-2016):

Diagnóstico/ condición de salud	Paciente adulto críticamente enfermo** con diagnóstico de aspergilosis pulmonar invasiva.
Grupo etario	Adultos de 18 años a más.
Tiempo máximo que el Comité Farmacoterapéutico puede aprobar el uso del medicamento en cada paciente	4 semanas
Condición clínica del paciente para ser apto de recibir el medicamento§	Se debe acreditar con documentos de la historia clínica todos los siguientes criterios: <ul style="list-style-type: none"> - Diagnóstico clínico, laboratorial, microbiológico y/o imagenológico de aspergilosis pulmonar invasiva establecido por un médico especialista en medicina de enfermedades infecciosas y tropicales. - Acreditar que el paciente se encuentra en una unidad de cuidados intensivos con la presencia o riesgo de disfunción orgánica, que no puede recibir terapia antifúngica por vía oral. - Ausencia de contraindicación al uso de isavuconazol según lo estipulado en la ficha técnica del medicamento aprobado por DIGEMID. - El médico tratante debe evaluar su uso en gestantes (riesgo/beneficio) - En caso de que el establecimiento cuente con el Programa de Optimización del Uso de Antimicrobianos (PROA)¹⁹, la autorización correspondiente debe estar consignada en la historia clínica.
Presentar la siguiente información en los reportes de seguimiento§ utilizando el Anexo N.º 7	Presentar la siguiente información después de iniciado el tratamiento. <ul style="list-style-type: none"> - Respuesta clínica***. - Notificación de sospecha de reacción adversa registrada en el ESSI (ítem de notificación de RAMδ) y con resultado de la evaluación de causalidad como definitivo o probable por el Comité de Farmacovigilancia\dagger del centro asistencial de corresponder.
Criterios para la suspensión del medicamento	<ul style="list-style-type: none"> - Paciente tolera medicación antifúngica activa contra <i>Aspergillus spp.</i> por vía oral o el médico especialista determina que puede cambiar el tratamiento a vía oral. - No hay respuesta clínica*** al tratamiento antifúngico. - Eventos adversos serios****.

*El médico debe contar con la especialidad de medicina de enfermedades infecciosas y tropicales o medicina intensiva.

**Definido por la presencia o riesgo de disfunción orgánica aguda potencialmente mortal que requiere la admisión a una unidad de cuidados intensivos para monitoreo y tratamiento.

***De acuerdo con el perfil clínico, laboratorial, microbiológico e imagenológico, establecido por un médico especialista en medicina de enfermedades infecciosas y tropicales.

****Prestar especial atención a los siguientes eventos adversos: síndrome de Stevens-Johnson, disminución del intervalo QT en el electrocardiograma e incremento de enzimas hepáticas.

§ El solicitante se responsabiliza de la veracidad de la información, la cual puede ser verificable en la historia clínica digital o física.

\dagger Según lo establecido en la Directiva N.º 002-IETSI-ESSALUD-2019 V.01 "Directiva que Regula el Sistema de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia de EsSalud".

δ RAM: reacción adversa a medicamentos. DIGEMID: Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas.

¹⁹ NTS N.º 184-MINSA/DIGEMID-2022 "Norma técnica de salud para la implementación del programa de optimización del uso de antimicrobianos a nivel hospitalario".

IX. MATERIAL SUPLEMENTARIO

ESTRATEGIAS DE BÚSQUEDA

Tabla 1. Estrategia de búsqueda bibliográfica en PubMed

Base de datos	PubMed Fecha de búsqueda: 2 de junio de 2025	Resultado
Estrategia	#1 (Pulmonary Aspergillosis[Mesh] OR Pulmonary Aspergillos*[tiab] OR Lung Aspergillos*[tiab] OR Bronchopulmonary Aspergillos*[tiab] OR "Invasive Aspergillosis"[tiab:~3]) AND (Isavuconazole[nm] OR Isavuconazol*[tiab] OR Isavuconazonium[tiab] OR Cresemba[tiab]) AND (Systematic Review[sb] OR Systematic Review[tiab] OR Meta-Analysis[pt] OR Meta-Analys*[tiab] OR "Cochrane Database Syst Rev"[ta] OR Metaanalysis[tiab] OR Metanalysis[tiab] OR (MEDLINE[tiab] AND Cochrane[tiab]) OR Guideline[pt] OR Practice Guideline[pt] OR Guideline*[ti] OR Guide Line*[tiab] OR Consensus[tiab] OR Recommendation*[ti] OR Randomized Controlled Trial[pt] OR Random*[ti] OR Controlled Trial*[tiab] OR Control Trial*[tiab] OR Technology Assessment, Biomedical[Mesh] OR Technology Assessment[tiab] OR Technology Appraisal[tiab] OR HTA[tiab] OR Overview[ti] OR (Review[ti] AND Literature[ti]))	42

Tabla 2: Estrategia de búsqueda en Cochrane Library

Base de datos	Cochrane Library Fecha de búsqueda: 31 de enero de 2025	Resultado
Estrategia	#1 MH Pulmonary Aspergillosis	10
	#2 (Pulmonary NEAR/1 Aspergillos*):ti,ab,kw	137
	#3 (Lung* NEAR/3 Aspergillos*):ti,ab,kw	67
	#4 (Bronchopulmonary NEAR/1 Aspergillos*):ti,ab,kw	128
	#5 (Invasive NEAR/3 Aspergillos*):ti,ab,kw	260
	#6 #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	456
	#7 MH Isavuconazole	1
	#8 Isavuconazol*:ti,ab,kw	72
	#9 Isavuconazonium:ti,ab,kw	27
	#10 Cresemba:ti,ab,kw	2
	#11 #7 OR #8 OR #9 OR #10	75
	#12 #6 AND #11	32

Tabla 3: Estrategia de búsqueda en LILACS

Base de datos	LILACS Fecha de búsqueda: 31 de enero de 2025	Resultado
Estrategia	#1 ((mh:(pulmonary aspergillosis) OR (pulmonary aspergillos*) OR (aspergillosis pulmón*) OR (aspergilose pulmon*) OR (lung aspergillos*) OR (bronchopulmonary aspergillos*) OR (aspergilosis broncopulmonar) OR (aspergilose broncopulmonar) OR (invasive aspergillosis) OR (aspergilosis invasiva) OR (aspergilose invasiva)) AND ((isavuconazol*) OR (isavuconazoni*) OR (cresemba))) AND db:("BRISA" OR "LILACS") AND instance:"lilacsplus"	5