



PERÚ

Ministerio
de Trabajo
y Promoción del Empleo

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

**DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA
N° 073-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2016
EFICACIA Y SEGURIDAD DEL USO DE ANIDULAFUNGINA EN PACIENTES
NO NEUTROPÉNICOS CON CANDIDEMIA Y RESPUESTA INADECUADA O
REACCION ADVERSA A FLUCONAZOL**



**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

Octubre, 2016



IETSI
INSTITUTO DE
EVALUACIÓN DE
TECNOLOGÍAS EN
SALUD E
INVESTIGACIÓN

EQUIPO REDACTOR:

1. Fabián Alejandro Fiestas Saldarriaga– Gerente de la Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias- IETSI-ESSALUD
2. Maribel Marilú Castro Reyes – Sub Gerente, Sub Dirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías- IETSI-ESSALUD
3. Patricia Pimentel Álvarez – Médica Oncóloga, Asesora Clínica del Instituto de Evaluación de Tecnologías Sanitarias- IETSI-ESSALUD
4. Ángela Uyen Cateriano – Equipo Técnico Evaluador, Sub Dirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías- IETSI-ESSALUD
5. Jazmín Figueroa Collado – Equipo Técnico Evaluador, Sub Dirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías- IETSI-ESSALUD
6. Luis Hercilla Vásquez – Médico Infectólogo, Hospital Alberto Sabogal Sologuren — ESSALUD
7. Gabriel Vidal Domínguez – Médico Internista, Hospital Alberto Sabogal Sologuren — ESSALUD



CONFLICTO DE INTERÉS.

Los miembros del equipo redactor 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 del uso de anidulafungina en pacientes no neutropénicos con candidemia y respuesta inadecuada o reacción adversa a fluconazol. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 073-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2016. Lima-Perú. 2016.

LISTA DE ABREVIATURAS

AGREE:	Appraisal of Guidelines, Research and Evaluation
CADTH:	Agencia Canadiense de Drogas y Tecnologías en Salud
DIGEMID:	Dirección General de Medicamentos y Drogas
ETS:	Evaluación de Tecnología Sanitaria
EMA:	Agencia de Medicamentos Europea
FDA:	Administración de Drogas y Alimentos
GCP:	Guía de Práctica Clínica
GRADE:	Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation
HSE:	Health Systems Evidence
IC/C:	Candiasis Invasiva/ Candidemia
IFI:	Infección Fúngica Invasiva
MA:	Meta-Análisis
NICE:	Instituto Nacional de Cuidado y Excelencia en Salud
NGC:	The National Guideline of Clearinghouse
OR:	Odds Ratio
RS:	Revisión Sistemática
SMC:	Consorcio Escocés de Medicinas



CONTENIDO

I. RESUMEN EJECUTIVO	5
II. INTRODUCCIÓN.....	6
A. ANTECEDENTES	6
B. ASPECTOS GENERALES	7
C. TECNOLOGIA SANITARIA DE INTERÉS	9
III. METODOLOGIA	11
A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA.....	11
B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA.....	11
C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD.....	12
IV. RESULTADOS.....	13
A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA	13
B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA	14
i. GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA	14
ii. REVISIONES SISTEMÁTICAS	17
iii. ESTUDIOS PRIMARIOS.....	19
V. DISCUSIÓN	23
VI. CONCLUSIONES.....	25
VII. RECOMENDACIONES	27
VIII. BIBLIOGRAFÍA.....	28
ANEXO N° 1: Condiciones de uso	31

4



I. RESUMEN EJECUTIVO

- La candidiasis sistémica es una patología con alta morbilidad y mortalidad (1) que se desarrolla por colonización por *candida spp.* hasta en el 80% de los pacientes críticos que permanecen más de una semana en las unidades de cuidados intensivos. El mal pronóstico de la candidemia y de la candidiasis invasiva ha motivado el uso de profilaxis antimicótica en muchos pacientes. Sin embargo, esta práctica se ha considerado como un factor responsable del incremento de las infecciones en cuidados intensivos causada por cepas de *candida spp.* resistente, sobre todo a azoles. La tasa de mortalidad asociada a candidiasis invasiva (IC) se describe alrededor de 50 %.
- La infección por *candida spp.* puede determinar dos condiciones clínicas importantes: la candidiasis invasiva y la candidemia. Dada la diferente fisiopatología, las infecciones por *candida spp.* se dividen dos grupos importantes, la que ocurre en pacientes neutropénicos y la que ocurre en pacientes no neutropénicos. Así, tanto en la clínica como las recomendaciones para el tratamiento y los criterios diagnósticos varían entre ambos grupos.
- La terapia con fluconazol es aun recomendada como primera línea de tratamiento por algunas guías internacionales y es hoy en día el tratamiento de primera línea en ESSALUD. En pacientes no neutropénicos, las equinocandinas (un grupo compuesto por tres antifúngicos: anidulafungina, micafungina y caspofungina) han ganado espacio ya que son tan eficaces como amfotericina y fluconazol, asimismo, son usadas como segunda línea de tratamiento en pacientes no neutropénicos. ESSALUD cuenta actualmente con caspofungina para el tratamiento de la candidemia y candidiasis invasiva como segunda línea después del fluconazol.
- Luego de realizar la evaluación, constituida por evidencia indirecta, en donde se encontró un estudio que muestra que la anidulafungina no es inferior que fluconazol como terapia primaria para la candidemia en pacientes no neutropénicos (75,6% de éxito con anidulafungina en comparación con el 60,2 % con fluconazol) y luego de consultar a los expertos de ESSALUD, se determinó que: i) La evidencia actual no muestra comparaciones directas entre anidulafungina y caspofungina, ii) Anidulafungina no es inferior a fluconazol en Candidiasis Invasiva/ Candidemia (IC/C), iii) Existe una diferencia de costo entre caspofungina y anidulafungina para el tratamiento de IC/C.
- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI) aprueba el uso de anidulafungina según el esquema planteado en la pregunta PICO para pacientes no neutropénicos con candidemia y respuesta inadecuada o reacción adversa a fluconazol.



II. INTRODUCCIÓN

A. ANTECEDENTES

El presente dictamen expone la evaluación de tecnología de la eficacia y seguridad del uso Anidulafungina en pacientes no neutropénicos con candidemia y respuesta inadecuada o reacción adversa a fluconazol. Así, la médica infectóloga Ysabel Chávez Santillán del Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren, en concordancia con la **Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016**, envía al Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación - IETSI la solicitud de uso fuera del Petitorio de producto farmacéutico a ser evaluado, según la siguiente pregunta PICO inicial:

P	Paciente adulto con diagnóstico de candidemia, no neutropénico hospitalizado que fracasó o no es tributario al tratamiento con fluconazol
I	Anidulafungina 200mg EV día 1 seguido de 100 mg/día EV
C	Caspofungina 70 mg EV el día 1 seguido de 50mg/día vía EV
O	Igual o mayor efectividad del tratamiento con menor costo (costo efectividad).



Con el objetivo de hacer precisiones respecto a los componentes de la pregunta PICO, se llevaron reuniones técnicas con el médico infectólogo Luis Hercilla Vásquez del Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren, el médico internista Gabriel Vidal Domínguez del Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren y representantes del equipo evaluador del IETSI. Las reuniones sostenidas ayudaron para la formulación de la pregunta, estableciéndose como pregunta PICO final la siguiente:



P	Adultos con candidemia o candidiasis invasiva no neutropénicos con respuesta inadecuada o reacción adversa a fluconazol.
I	Anidulafungina
C	Caspofungina.
O	Sobrevida global. Efectividad (negativización del cultivo) Mejoría clínica (Apache – Karnofsky) Seguridad (eventos adversos)

B. ASPECTOS GENERALES

La candidiasis sistémica es una patología con alta morbilidad y mortalidad (1). La colonización por *candida spp.* se desarrolla en hasta el 80 % de los pacientes críticos que permanecen más de una semana en cuidados intensivos, mientras que la candidiasis invasiva se documenta en sólo un 5 a un 10% de ellos (2), (3). El tiempo de diagnóstico puede ser afectado por la complejidad que representa en sus criterios, causando retrasos en el inicio del tratamiento adecuado, haciendo que las candidemia y las candidiasis invasivas tengan peores pronósticos que otras infecciones de reconocimiento más sencillo. Se considera que los pacientes con alto riesgo de infección diseminada por *candida spp.* hacia los órganos viscerales, tienen mayor morbilidad y mortalidad. El alto riesgo de enfermedad sistémica esta dado en pacientes con candidiasis invasiva con hemocultivo positivo o con *candida spp.* circulante en el torrente sanguíneo (4). Dentro de los tipos de *candida spp.*, *candida albicans* sigue siendo la especie de hongo más frecuentemente aislada seguida por *C. glabrata* (2). Existen más de 17 especies diferentes de *candida spp.* que pueden causar candidiasis invasiva o sistémica, sin embargo, más del 90% de candidiasis invasiva puede ser atribuida a cinco especies: *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, y en menor proporción *C. krusei* (4). El mal pronóstico de la candidemia y de la candidiasis invasiva ha motivado el uso de profilaxis antimicótica en muchos de los pacientes inmunocomprometidos, esto puede ser considerado como un factor responsable del incremento de las infecciones causadas por cepas de *candida spp* resistente (3); el inconveniente potencial de esta estrategia es que muchos pacientes recibirán cursos innecesarios de la terapia antifúngica, con mayor riesgo de toxicidad y resistencia antifúngica (1).

La tasa de mortalidad asociada a candidiasis invasiva se describe alrededor de 50 % (5). Algunos estudios han detectado un cambio global en la epidemiología, sobre todo con un aumento de especies de *candida* no *albicans*, en particular *C. glabrata* (6) lo cual, es motivo de preocupación ya que estas especies presentan susceptibilidad variable a los antifúngicos con algunas de estas especies emergentes.

El diagnóstico precoz de la candidiasis invasiva es dificultoso ya que implica tanto parámetros clínicos como de laboratorio en pacientes que en muchos casos cuentan con patologías subyacentes, además ninguno de los parámetros es específico; por otro lado, el retraso en el inicio del tratamiento antifúngico adecuado se asocia con una mayor mortalidad (7). La infección por *candida spp.* puede determinar dos condiciones clínicas importantes, la candidiasis invasiva y la candidemia. La candidemia requiere el crecimiento de *candida spp.* en la sangre de un paciente con signos relacionados a la infección, que se evidencian en un hemocultivo. En la unidad de cuidados intensivos (UCI), la candidemia varía de cinco a diez casos por cada 1.000 ingresos o tres a quince episodios por cada 10.000 pacientes/día. La candidiasis invasiva corresponde a la invasión de *candida spp.*, establecida por cultivo o histología de sitios normalmente estériles y su estimación es más difícil (3).



Dada la diferente fisiopatología, las infecciones por *candida spp.* se dividen dos grupos importantes, en pacientes neutropénicos y en pacientes no neutropénicos, así, tanto en la clínica como las recomendaciones para el tratamiento y los criterios diagnósticos varían en ambos grupos. Una de las principales características que se toman en cuenta en ambos grupos para el diagnóstico es la evaluación de los factores de riesgo para la infección. Un hemocultivo positivo de un sitio normalmente estéril proporciona el diagnóstico, sin embargo, este puede tomar tiempo, por lo cual este diagnóstico se puede basar en la evaluación de los factores de riesgo (2).

En cuanto a los factores de riesgo que predisponen a candidiasis invasiva, estos se pueden clasificar a grandes rasgos en tres factores: la inmunosupresión, los cambios en las barreras físicas que faciliten el acceso del organismo al torrente sanguíneo y el tiempo que un paciente permanece inmunosuprimido o con tejidos comprometidos. Los factores de inmunosupresión más comunes incluyen: neutropenia, altas dosis de corticoides u otros inmunosupresores, el cáncer y la quimioterapia (4). Las condiciones más comunes de alteraciones de tejidos (barrera física) incluyen: perforación gastrointestinal, hemodiálisis, nutrición parenteral, catéteres venosos centrales, tratamiento previo con múltiples antibióticos o antibióticos de amplio espectro, y la colonización con *candida spp.* Desde lugares distintos a la sangre. Los recién nacidos en la UCI son un subgrupo especialmente importante de pacientes con riesgo de candidemia (4).

En los últimos años, varios agentes nuevos han sido usados para tratar las infecciones invasivas por *candida spp.*, entre ellos: fluconazol, voriconazol, equinocandinas, amfotericina B deoxicolato y las formulaciones lipídicas de amfotericina. La terapia con fluconazol ha demostrado ser mejor tolerada y tan eficaz como amfotericina deoxicolato para el tratamiento de candidiasis invasiva y la candidemia (8). En pacientes no neutropénicos, las equinocandinas han ganado espacio ya que son tan eficaces como amfotericina y fluconazol (8, 9,10). Sin embargo, aunque algunos autores sugieren a las equinocandinas como agentes preferidos para muchos de los episodios de candidemia y candidiasis invasiva, no se recomienda su uso para tratamiento de infecciones del sistema nervioso central (SNC), del ojo e infecciones de vías urinarias por *candida spp.* (1). En el 2009, la sociedad americana de enfermedades infecciosas (1), actualiza sus directrices del 2004 en la cual la principal recomendación para el tratamiento de candidemia en pacientes no neutropénicos era la administración de fluconazol o una equinocandina. Actualmente, versión 2016 coloca a las equinocandinas como principal recomendación (1). El enfoque alternativo, considera la administración de la formulación lipídica de amfotericina o voriconazol. La recomendación para equinocandinas se extendió a pacientes con enfermedad moderadamente grave a grave o con la exposición reciente a azoles (11). Un estudio reciente sugiere que la anidulafungina no es inferior que fluconazol como terapia primaria para la candidemia en pacientes no neutropénicos (75,6% de éxito con anidulafungina en comparación con el 60,2 % con fluconazol) (9). La difusión de las nuevas equinocandinas y el aumento de la resistencia a los antifúngicos convencionales hacen que se necesite buscar las mejores opciones terapéuticas para



pacientes con candidiasis y candidiasis invasiva sin embargo se debe tener en cuenta la epidemiología local, la efectividad demostrada de fluconazol y si existe una resistencia al mismo antes de usar una equinocandina, para así, prevenir uso desmesurado de éstas. La presente evaluación de tecnología sanitaria evaluará el manejo de aquellos pacientes sintomáticos con TNEP bien diferenciado y enfermedad metastásica irreseccable que no hayan recibido terapia sistémica previa.

Actualmente, en ESSALUD, la primera línea de tratamiento de candidiasis invasiva y candidemia es fluconazol y la segunda línea es caspofungina (una equinocandina), sin embargo, la evidencia actual ha demostrado la eficacia y seguridad de anidulafungina para el tratamiento de candidiasis invasiva y candidemia en pacientes no neutropénicos.

C. TECNOLOGIA SANITARIA DE INTERÉS

La anidulafungina es una equinocandina semisintética, un lipopéptido obtenido a partir de un producto de fermentación de *Aspergillus nidulans*. Este producto farmacéutico actúa inhibiendo selectivamente la 1,3-β-D glucanosintetasa, enzima presente en las células fúngicas, pero no en las células de mamíferos. Como resultado no se forma 1,3-β-D glucano, el cual es esencial en la pared celular fúngica. La anidulafungina ha demostrado actividad fungicida frente a *candida spp.* y actividad frente a *Aspergillus fumigatus*; la actividad in vitro de anidulafungina frente a las especies de *candida spp.* no es homogénea. En concreto, la concentración mínima inhibitoria de la anidulafungina en el caso de la *C. parapsilosis* es superior a la observadas en otras especies de *candida spp.* (12). Se ha demostrado actividad in vitro frente a *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. krusei* y *C. tropicalis*.

La anidulafungina es única entre las equinocandinas porque se degrada lentamente en el plasma humano, mediante un proceso de biotransformación, en lugar de ser metabolizado. Al igual que las otras equinocandinas, el compuesto se administra únicamente por vía parenteral. La anidulafungina se une en más de 80 % a las proteínas en el ser humano (13).

Todas las equinocandinas (Micofungina, Caspofungina y anidulafungina) tienen un espectro similar de actividad antifúngica pero tienen significativas diferencias estructurales, lo que puede explicar las variaciones en su farmacocinética e interacciones. Las tres equinocandinas son fungicidas in vitro e in vivo contra una amplia gama de *candida spp.* incluyendo especies que son intrínsecamente (o potencialmente) resistentes a azoles (*C. krusei*, *C. glabrata*) o anfotericina B (*C. lusitanae*), y especies emergentes (*C. famata*, *C. rugosa*).

En relación a su aprobación para uso, la FDA aprobó el uso de Anidulafungina para Candidemia y otras formas de infección por *candida spp.* y candidiasis esofágica. Por



otro lado, la EMA aprobó este producto farmacéutico para tratamiento de candidiasis invasiva en pacientes adultos.

Según la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID), el mercado peruano cuenta en la actualidad con registro sanitario para el compuesto activo anidulafungina, como se detalla a continuación (Tabla N° 01):

Tabla N° 01: Registro Sanitario del Compuesto activo anidulafungina – DIGEMID

Registro sanitario	Marca	Composición por vial	Forma Farmacéutica	Precio Mínimo ¹
E22228	ECALTA	Por vial anidulafungina 100 mg	Polvo liofilizado para solución inyectable	<ul style="list-style-type: none"> • S/ .923.67 por unidad • Debe administrarse una dosis de carga de 200 mg en el día 1, y posteriormente una dosis diaria de 100 mg. • La duración del tratamiento se establece en función de la respuesta clínica del paciente. En general, el tratamiento antifúngico debe continuarse por lo menos durante 14 días después del último cultivo positivo

El Petitorio Farmacológico de ESSALUD cuenta actualmente con caspofungina en las presentaciones de 50 mg AM (código SAP N° 010250189) y 70 mg AM (código SAP N° 010250196) para el tratamiento en segunda línea de candidiasis invasiva y candidemia. En ese sentido, cabe señalar que el precio por vial de caspofungina es de S/ 1,621.46 en el mercado privado sin presentar precio para el sector público, así, un tratamiento de 14 días para un paciente con Caspofungina (15 viales) ascendería a S/ 24 321.90, mientras que un tratamiento con anidulafungina por el mismo periodo de tiempo (16 viales) tendría el valor de S/ 14 778.72 soles.

¹ Consultado del Observatorio de Productos Farmacéuticos. Sistema Nacional de Información de Precios. DIGEMID con fecha 21 de octubre de 2016

III. METODOLOGIA

A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Se realizó una estrategia de búsqueda sistemática de la evidencia científica con respecto a la eficacia y seguridad de Anidulafungina en pacientes adultos no neutropénicos con candidemia que son intolerantes o resistentes a fluconazol.

Para la búsqueda primaria se revisó la información disponible por entes reguladoras y normativas como la Food and Drug Administration (FDA), la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), y la Dirección General de Medicamentos y Drogas (DIGEMID). Posteriormente se buscaron Guías de Práctica Clínica a través de los metabuscadores: Translating Research into Practice (TRIPDATABASE), National Library of Medicine (Pubmed-Medline), The National Guideline Clearinghouse (NGC), UpToDate y Health Systems Evidence (HSE). Finalmente, se realizó una búsqueda dentro de la información generada por grupos internacionales que realizan revisiones sistemáticas, evaluación de tecnologías sanitarias y guías de práctica clínica, tales como The Cochrane Library, The National Institute for Health and Care Excellence (NICE), The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), The Scottish Medicines Consortium (SMC), que a su vez fue complementada con una búsqueda en www.clinicaltrials.gov, para identificar estudios primarios en elaboración o que no hayan sido publicados aún.



B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA

Para la búsqueda de información, se empleó vocabulario controlado explotado, también referido como términos Medical Subject Headings (MeSH) que se detalla a continuación:



- Términos Mesh:
 - Candida
 - Candidaemia
 - Fungal Infections
 - Systemic Candidiasis
 - Invasive candidiasis
 - Anidafulgin
 - Echinocandins
 - Fungemia

Así también se utilizaron palabras clave en lenguaje libre incluyendo sinónimos abreviaturas, y acrónimos complementados con filtros de búsqueda altamente específicos adaptados a las otras fuentes de información

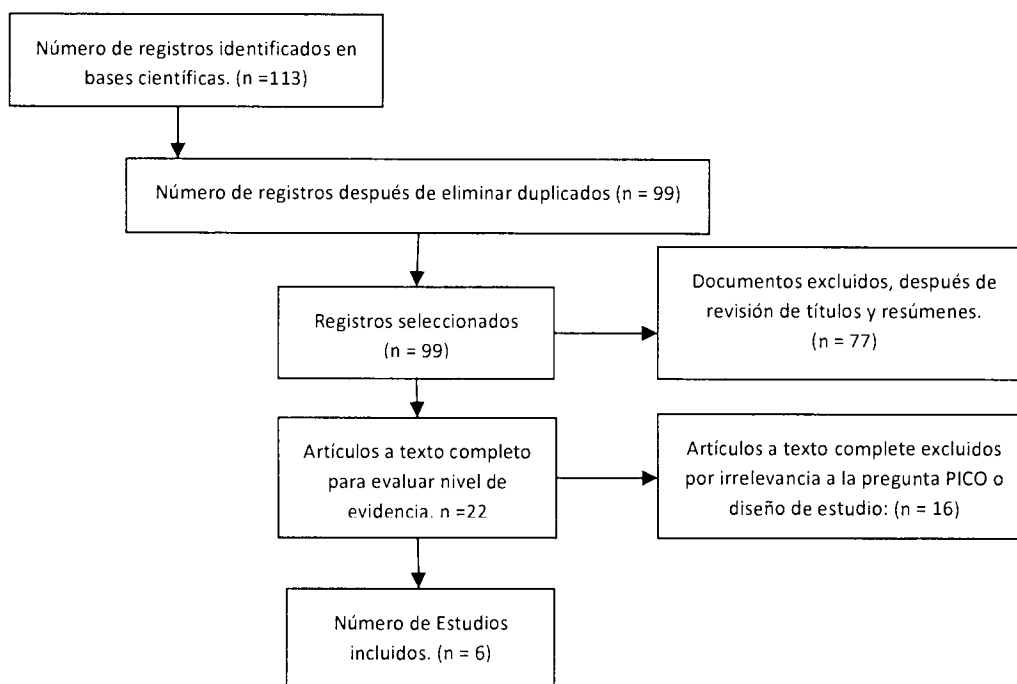
C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD

Se priorizó la selección de literatura científica que evalúe Anidulafungina en pacientes adultos no neutropénicos con candidemia que son intolerantes o resistentes a fluconazol. Se priorizó la selección de guías de práctica clínica (GPC) de mejor calidad metodológica que cuenten con una descripción de la elaboración de las recomendaciones emitidas y clasificación de los grados de fuerza y niveles de recomendaciones. Seguidamente, se seleccionaron las revisiones sistemáticas (RS) con o sin meta-análisis (MA) disponibles a la fecha, así como ensayos clínicos aleatorizados (ECA) que no hayan sido incluidos en las revisiones sistemáticas encontradas y que permitieron responder a la pregunta PICO formulada. Adicionalmente, en caso exista gran heterogeneidad entre los estudios de las RS que no permita observar el verdadero efecto de interés para la pregunta PICO, se extraerán los estudios primarios para ser analizados individualmente. De no encontrarse ensayos clínicos aleatorizados, se recurrirá a la inclusión y evaluación de estudios observacionales, revisiones narrativas y revisiones UpToDate.



IV. RESULTADOS

FLUJOGRAMA DE SELECCIÓN DE BIBLIOGRAFIA ENCONTRADA



A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA

Se realizó búsqueda bibliográfica y de evidencia científica que sustente el uso de Anidulafungina en pacientes adultos no neutropénicos con candidemia que son intolerantes o resistentes a fluconazol según la pregunta PICO establecida. En relación a los estudios encontrados para la población de interés descrita en la pregunta PICO no se encontraron estudios que comparen directamente mediante un ensayo clínico las equinocandinas (anidulafungina, caspofungina y micafungina) en pacientes con candidemia o infecciones sistémicas por *candida spp*. Se encontraron 2 revisiones sistemáticas con evidencia indirecta. Además, se encontró un ensayo clínico de evidencia indirecta que puede ser usada para responder la pregunta PICO, que compara Anidulafungina con Fluconazol en pacientes con candidiasis invasiva. Existieron otros tres estudios para equinocandinas en IC, sin embargo, ninguno incluía a la anidulafungina como intervención de interés para la pregunta PICO (14, 15, 16)

B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA

i. GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA

Guía de práctica clínica para el manejo de la candidiasis: 2016 Actualización de la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas. Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America (1)

Esta guía de práctica clínica, revisada en el 2016 para el tratamiento de la candidiasis se encuentra avalada por la academia americana de Pediatría y la sociedad de enfermedades infecciosas de pediatría de EEUU. Además, ha sido aprobada por la Sociedad de Enfermedades Infecciosas de América (IDSA). Incluye un método sistemático de clasificación tanto la calidad de la evidencia (muy bajo, bajo, moderado y alto) y la fuerza de la recomendación (débil o fuerte). Las recomendaciones para esta guía se basaron en la metodología GRADE y luego las recomendaciones fueron brindadas en base a consenso de expertos, separando las recomendaciones para pacientes neutropénicos y no neutropénicos. Entre las recomendaciones para el tratamiento de candidemia en pacientes no neutropénicos se encuentran:

- Usar una equinocandina como primera línea de tratamiento (caspofungina: dosis de carga de 70 mg, y luego 50 mg al día; o micafungina a una dosis de 100mg diarios; o anidulafungina: dosis de 200 mg, luego 100 mg al día): Recomendación fuerte; de alta calidad de la evidencia.
- El fluconazol, intravenoso u oral, 800 mg (12 mg/kg) como carga, a continuación, 400 mg (6 mg/kg) al día, será usado como una alternativa aceptable a una equinocandina como terapia inicial en pacientes que no están críticamente enfermos y quienes se considera poco probable que tenga un *candida spp.* resistente a fluconazol especies: Recomendación fuerte, evidencia de alta calidad.
- Las pruebas de susceptibilidad a azoles se recomiendan para todos los pacientes, y las pruebas para resistencia a equinocandinas en pacientes que han tenido tratamiento previo con una equinocandina y entre los que tienen la infección por *C. Glabrata* o *Parapsilosis*: Recomendación fuerte, evidencia de baja calidad.
- La transición de una equinocandina al fluconazol (por lo general en el plazo de 5-7 días) se recomienda para pacientes que están clínicamente estables, con cepas aisladas que son susceptibles a fluconazol (por ejemplo, *C. albicans*), y tienen hemocultivos negativos después de la terapia antifúngica (recomendación fuerte; evidencia de moderada calidad).
- La duración recomendada de la terapia para candidemia sin complicaciones sistémicas evidentes es de 2 semanas después de documentada la eliminación



de la *Candida* en sangre y de la resolución de los síntomas atribuibles a la candidemia (Recomendación fuerte; moderada calidad de evidencia).

Si bien esta guía define claramente los criterios para candidiasis y en detalle las diferencias para cada tipo de infección en diversas poblaciones (Neutropénicos, no neutropénicos, candidiasis oftálmica, del sistema nervioso central, entre otros) las recomendaciones brindadas con respecto a equinocandinas es igual para las tres equinocandinas existentes en el mercado: Micafungina, caspofungina y anidulafungina, sin hacer diferencia entre los tres medicamentos (anidulafungina, micafungina y caspofungina). Es importante resaltar que entre la evidencia referida por esta guía el único ensayo clínico para la recomendación de anidulafungina es el de Reboli et al. (9) que demuestra la no inferioridad de la anidulafungina frente a fluconazol, el mismo estudio se detalla más adelante.

Canadian Association of Medical Microbiology 2010, Clinical practice guidelines for invasive candidiasis in adults (17).

Esta guía fue desarrollada por la Asociación de Microbiología Médica y Centro de Enfermedades Infecciosas de Canadá. Este grupo realizó una búsqueda ampliada de evidencia científica priorizando ensayos clínicos controlados aleatorizados, luego de esto seleccionaron la evidencia y la graduaron (usando el sistema de graduación de la IDSA) de acuerdo al tipo de estudio, sesgos y metodología. Luego mediante consenso de expertos en la sociedad emitieron las fuerzas de recomendación. Si bien es una que contempla a todos los pacientes con candidiasis invasiva en adultos, cuenta con una sección donde se detallan las recomendaciones para pacientes no neutropénicos, recomendaciones que se describen a continuación:

- Para diagnósticos microbiológicamente o histológicamente documentados en pacientes hemodinámicamente estables no expuestos a azoles en los últimos 30 días, se recomienda el uso de fluconazol 800 mg, seguido de 400 mg al día (A-I), o una equinocandina (Anidulafungina 200 mg como dosis de carga seguido de IV 100 mg al día, caspofungina 70 mg como una dosis de carga seguido por vía intravenosa de 50 mg al día o micafungina IV 100 mg al día) (A- I).
- En pacientes hemodinámicamente inestables o que hayan recibido azoles en los últimos 30 días la recomendación es de una equinocandina (B III) excepto si es *Candida Parapsilosis* (B II).
- Como alternativa de tratamiento: La anfotericina B deoxicolato a una dosis de 0,5 mg/kg/día a 1 mg/kg/día (en ausencia de factores de riesgo para la nefrotoxicidad) es recomendada, o las formulaciones lipídicas de anfotericina B IV en una dosis de 3 mg/kg /día (B-I).
- Para los casos de probada C/IC causada por *C. glabrata* en pacientes hemodinámicamente estables, sólo debe usarse fluconazol si el cultivo es



sensible. Sin embargo, si se inició con fluconazol y el antibiograma no se encuentra disponible, continuar solo si el paciente mejora clínicamente (B-III).

- Para los pacientes hemodinámicamente estables o inestables con probadas C/IC causada por *C. parapsilosis*, se prefiere el uso de fluconazol (B-II).
- En pacientes hemodinámicamente inestables, las formulaciones lipídicas de anfotericina B o anfotericina B deoxicolato son alternativas para la terapia de C / IC (C-II).

Cabe resaltar que en esta guía se subdivide a los pacientes no neutropénicos en los que están hemodinámicamente estables y sin exposición reciente a azoles, (reduciendo así el riesgo de resistencia a los azoles) y aquellos individuos que están hemodinámicamente inestables (con o sin exposición reciente a azoles). Esto es importante porque en esta guía, si bien tampoco se especifican diferencias para el uso de las equinocandinas, las coloca como primera opción terapéutica (o primera línea de tratamiento) solo en el caso específico de pacientes inestables o con exposición a azoles previa y en el caso de *C. glabrata*.

Sociedad europea de microbiología clínica y enfermedades infecciosas 2012: Guía de práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento de enfermedades por *Candida*, en pacientes adultos no neutropénicos. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases 2012, guideline for the diagnosis and management of *Candida* diseases: non-neutropenic adult patients (18).

Esta guía, publicada en el 2012, es una parte de la guía EFISG (del grupo europeo de estudios fúngicos) y se enfoca solo en pacientes no neutropénicos. La guía y sus recomendaciones fueron generadas luego de que un grupo de expertos hiciera una búsqueda y evaluación de la evidencia existente entre el 2010 y el 2012.

Esta guía hace distinción entre los pacientes febriles tratados empíricamente y los pacientes con evidencia de infección invasiva por *Candida* o candidemia. Así, para los pacientes tratados empíricamente mencionan que la evidencia no es sólida por lo cual no recomiendan ningún antifúngico en especial, aunque si lo hicieran reconocen que existe más calidad de evidencia en torno al fluconazol. Para los pacientes con infección por *Candida spp.* confirmada, la recomendación más fuerte es para una de las equinocandinas: micafungina, anidulafungina y caspofungina A, teniendo todas ellas nivel de evidencia I. Este documento recomienda, además, considerar la epidemiología local en cuanto a resistencia. Cabe resaltar que anidulafungina cuenta con la menor cantidad de interacciones medicamentosas cuando se usa con otros medicamentos en comparación con las otras equinocandinas.

A pesar de que anfotericina B liposomal y voriconazol también cuentan con evidencia de nivel I, la recomendación para estos es de nivel B, en este sentido, el documento señala que para el caso de anfotericina B liposomal esta tiene una menor



recomendación dada la nefrotoxicidad descrita entre sus eventos adversos y que en cuanto a voriconazol la baja recomendación se debe a que tiene un espectro limitado comparado con las equinocandinas y posible daño renal. Por otro lado, si bien Fluconazol cuenta con recomendación C y un nivel de evidencia I, cabe resaltar que fluconazol puede tener más eficacia contra *C. Parapsilosis* y además es inferior a anidulafungina sobretodo en el subgrupo con alto APACHE.

En cuanto al tiempo de tratamiento la guía recomienda que cuando la candidemia no es complicada el tiempo de tratamiento debe ser de 14 días después del fin de la candidemia (recomendación IIB) y el fin de la candidemia debe ser determinado con al menos un cultivo por día hasta que sea negativo (IIIB).

ii. REVISIONES SISTEMÁTICAS

No se encontraron revisiones sistemáticas para anidulafungina comparada con caspofungina en el tratamiento de pacientes no neutropénicos que no son tributarios a fluconazol. Sin embargo, se encontró una revisión de ensayos aleatorizados de equinocandinas en Candidemia y otras infecciones por candidiasis, la cual se describe a continuación:

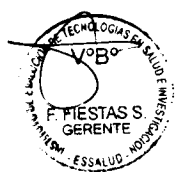
Impacto de las estrategias de tratamiento en los desenlaces en pacientes con candidemia y otras formas de candidiasis invasiva: Una revisión de ensayos aleatorizados, cuantitativa a nivel de pacientes. (5)

Esta es una revisión cuantitativa individual (a nivel de paciente) de los ensayos aleatorizados encontrados para el tratamiento de candidiasis invasiva para evaluar el impacto del tratamiento y los factores relacionados en la mortalidad y la respuesta clínica. Los estudios se identificaron mediante búsqueda en bases de datos electrónicas y luego mediante consenso de expertos en ensayos clínicos, se escogieron de acuerdo a la calidad, los ensayos aleatorizados que comparaban el efecto de 2 o más antifúngicos en el tratamiento de la candidiasis invasiva. Ya que el estudio tomó solo datos individuales a nivel de paciente, se consideraron sólo los estudios en los que se dispone de datos de pacientes de manera individual. El desenlace primario fue mortalidad a 30 días por todas las causas y el secundario fue el éxito clínico y microbiológico, definidos como resolución de los síntomas y cultivos negativos en el final de la terapia (normalmente 14 días). Esta revisión considera diversos antifúngicos como: polienos, triazoles y equinocandinas, incluyendo finalmente en el análisis a 1.915 pacientes con candidiasis invasiva (para el análisis del desenlace mortalidad) y 1,895 (para el desenlace de éxito clínico y microbiológico). Cabe resaltar que *C. albicans* fue la especie más encontrada de *candida spp.* con 837 casos (43,7%) y entre las especies de *candida spp.*, *C. tropicalis* fue asociada con una

mayor mortalidad (*C. tropicalis* 41 % vs otras especies 29 %; P, 0,0001). Por el contrario, la infección por *C. parapsilosis* está asociada con una mortalidad menor que la infección no parapsilosis (*C. parapsilosis* 22,7 % vs otras especies 33,0 %; P, 0,001). Con respecto a los regímenes de antifúngicos, el estudio reporta que los pacientes tratados con una equinocandina, tenían “significativamente mejores tasas de supervivencia que los que recibieron un polieno o un triazol” y los datos usados son los siguientes: mortalidad de 27% para las equinocandinas frente al 36% para otros regímenes; P, 0001, 36% para los triazoles vs 30% para otros fármacos P 0,006; y 35% para polienos vs 30% para otros fármacos; P 0,04 en la cual no existe una comparación directa entre azoles y equinocandinas, y debido a los valores P presentados parece que no hubiera mucha diferencia entre ambos. El análisis de regresión logística identificó factores asociados a mayor mortalidad:

- Aumento de la edad (OR= 1,01; intervalo de confianza del 95% de 1,00 a 1,02; P, 02);
- Mayor puntuación APACHE II (OR=1,11; IC 95%, 01,08 a 01,14; P= 0001);
- Uso de inmunosupresores (OR =1,69; IC del 95%, 1,18 a 2,44; P= 001);
- Infección con *C. tropicalis* (OR, 1,64; IC del 95%, 1,11-2,39; p 5 0,01).

Específicamente, el uso de una equinocandina (OR, 0,50; 95% CI, 0,35 hasta 0,72; P= 0,001) y la eliminación del CVC (OR, 0,45; IC del 95%, 0,31 hasta 0,67; P= 0,0001) se mantuvieron como protectores frente al desenlace muerte. Si bien este análisis encontró que el uso de una equinocandina se asoció con la reducción de la mortalidad en comparación con el uso de otro fármaco ya sea el triazol o polieno, el análisis combinado de los datos individuales a nivel de paciente puede incluir confusores y sesgos en el análisis. Otras de las limitaciones encontradas en el análisis fueron: Que dados los criterios de inclusión de los estudios incluidos, la media del score APACHE de los pacientes demuestra que no se incluye a pacientes que caen en los extremos del espectro clínico, tales como los que están siendo tratados de forma ambulatoria y sólo se encuentran levemente enfermos o los que están inmunodeprimidos y/o gravemente enfermos. Por lo tanto, se debe tener cuidado en la extrapolación de las observaciones para todos pacientes. Cabe resaltar que en el cálculo que efectúan de mortalidad la comparación que hacen entre un fármaco y los otros dos agrupados muestran que es similar la diferencia entre la mortalidad en cuando a equinocandinas y azoles. Por otro lado, la heterogeneidad de estudios hace que se hayan excluido algunos desenlaces y dificulte el análisis de los existentes. Por ejemplo, no se incluyó la información sobre recién nacidos y niños. Además, debido a que estos estudios se llevaron a cabo durante un período de 15 años, el nivel de cuidado puede haber cambiado en el tiempo haciendo que exista una variabilidad debido a los cambios en el nivel de atención en el tiempo, sobre todo cuando hablamos de pacientes críticos.



iii. ESTUDIOS PRIMARIOS

Liu et Al. 2013 Pharmacokinetics of Anidulafungin in Critically Ill Patients with Candidemia / Invasive Candidiasis. (19)

El presente, es un estudio de farmacocinética, de etiqueta abierta no comparativo, multicéntrico en pacientes adultos en UCI con Candidemia/ Candidiasis invasiva, con pacientes aleatorizados para recibir anidulafungina (a 200mg de dosis de carga en el día uno, seguida de una dosis diaria de mantenimiento de 100 mg por 10 a 42 días). Los ocho centros de estudio estuvieron en Europa (Austria, Bélgica, Alemania, Grecia, Holanda y Portugal) y los criterios de inclusión fueron adultos en UCI con uno o más de los siguientes criterios: Haber tenido cirugía abdominal, tener un tumor maligno sólido, pacientes con insuficiencia renal o hepática, trasplante de órgano sólido, paciente que cursa con neutropenia o con más de 65 años o signos y síntomas de infección fúngica aguda en las 48 horas antes o que confirmaron candidiasis infecciosa 96 horas antes o 48 horas después del tratamiento de estudio y con score fisiológico y evaluación APACHE II. Se colectó sangre al menos después de 2 días de tomar anidulafungina, a la pre dosis (antes de recibir el tratamiento) y a 1.5, 2, 3, 4, 8, 12 y 24 horas después de iniciar la infusión con anidulafungina. Los resultados de este estudio muestran que los cambios fisiológicos de pacientes en UCI no parecen tener un impacto significativo en el cuanto a la disponibilidad de anidulafungina en comparación con los de paciente típicos y sujetos sanos, debido a que la anidulafungina sufre degradación química lenta para producir un péptido de anillo abierto que carece de actividad antifúngica, el cual se convierte posteriormente en productos de degradación peptídica y es eliminado en las heces. La anidulafungina tiene depuración renal insignificante (1%). La anidulafungina no es un sustrato clínicamente relevante, inductor o un inhibidor de las enzimas del citocromo P450 y la variabilidad individual observada fue mayor en los pacientes de la UCI que en la población general de pacientes y que en sujetos sanos (es decir, 41% frente a 32,5% frente a 21,6%, respectivamente) (no reportan valor de p).

Aunque es un estudio de farmacocinética y de etiqueta abierta es importante recalcar que entre las pocas diferencias que se encuentran entre las tres equinocandinas, una de las ventajas de la anidulafungina está relacionada con su farmacocinética, y es que al no ser sustrato de P450 permite que al paciente se le puedan administrar otros fármacos sin temer interacciones medicamentosas como con caspofungina y micafungina. Además, el presente estudio muestra que los niveles y la biodisponibilidad de anidulafungina no fue afectada a pesar de las condiciones críticas de los pacientes en UCI. Si bien este estudio no responde a la pregunta PICO se consideró importante ya que brinda información sobre anidulafungina en cuanto a su farmacocinética con respecto a las otras equinocandinas, por último, se demostró que al ser usada en pacientes críticos la farmacocinética no se ve afectada, como sí ocurre con caspofungina y micafungina.



Reboli, A. C., et al (2007). Anidulafungin versus Fluconazole for Invasive Candidiasis. (20)

Este ensayo clínico aleatorizado de no inferioridad doble ciego, comenzó en marzo de 2003 y terminó en octubre de 2004 realizado en pacientes mayores de 16 años de edad con candidemia (definida como al menos un hemocultivo positivo) u otras formas de candidiasis invasiva (definidas por un cultivo positivo de un sitio) con uno o más de los siguientes síntomas: fiebre, hipotermia, hipotensión, signos y síntomas locales, o radiológicos hallazgos de la candidiasis invasiva. Se excluyeron los pacientes con más de 48 horas de terapia con antimicóticos sistémicos o que hayan usado profilácticamente cualquier azol durante más de 1 semana dentro de los 30 días antes de su inclusión en el estudio, infecciones refractarias, niveles elevados de las enzimas hepáticas, infección por *Candida krusei*, u osteomielitis, endocarditis o meningitis por especies de *Candida*. Los pacientes fueron estratificados de acuerdo a la escala APACHE II en dos grupos (≤ 20 o > 20 , en donde las puntuaciones mayores indican una enfermedad más grave) y el recuento de neutrófilos (≤ 500 o > 500 por milímetro cúbico) al inicio del estudio y se asignaron aleatoriamente a fluconazol o anidulafungina, dentro de cada estrato en una relación 1:1. Los pacientes fueron asignados al azar para recibir anidulafungina intravenosa (200 mg el día 1 y luego 100 mg al día) o fluconazol (800 mg en el día 1 y luego 400 mg al día) que se administraron entre 14 a 42 días y durante al menos 14 días después de un hemocultivo negativo.

El desenlace primario a evaluar fue la eficacia (respuesta global) al final de la terapia intravenosa evaluada en la población modificada por intención a tratar, considerada como respuesta favorable si había tanto éxito clínico (resolución de signos y síntomas de la candidiasis invasiva) y éxito microbiológico (erradicación de la *candida spp.* en el cultivo de seguimiento o la probable erradicación, si los datos no estaban disponibles en un paciente con una respuesta clínica exitosa). La falta de respuesta fue definida como la ausencia de mejora significativa de los signos y síntomas; la muerte debido a la candidiasis invasiva; la presencia de candidiasis persistente o recurrente o evidencia de una nueva infección por *candida spp.* La población por intención de tratar incluyó a todos los pacientes que recibieron al menos una dosis de medicación y el análisis de seguridad se llevó a cabo en ésta población. La población modificada por intención a tratar incluyó a todos los pacientes que recibieron al menos una dosis de la medicación y que tuvieron un cultivo positivo para especies de *candida spp.* dentro de las 96 horas antes de su inclusión en el estudio. El análisis primario de no inferioridad en este ensayo fue una comparación en dos etapas de la tasa de éxito global entre los dos grupos de estudio al final de la terapia intravenosa. En la primera etapa, de no inferioridad se consideró el límite inferior del intervalo de confianza a más de -20 puntos porcentuales. En el segundo paso, si el límite inferior fue mayor que 0, se consideró entonces que anidulafungina era superior que fluconazol. Suponiendo una tasa de éxito del 70% al final de la terapia intravenosa para ambos (anidulafungina y fluconazol), el número de pacientes requeridos para establecer la no inferioridad con una potencia del 90% fue de 111 en cada grupo de estudio. Suponiendo que 10% de



los pacientes serían excluidos debido a la ausencia de un cultivo positivo, se planificó inscribir a 248 pacientes. De un total de 261 pacientes enrolados, 256 fueron incluidos en la población por intención a tratar y 245 en la población modificada por intención de tratar. En la población modificada por intención a tratar, 127 pacientes fueron asignados a la anidulafungina y 118 fueron asignados a fluconazol.

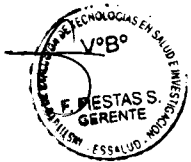
El estudio reporta que la especie de candida spp. más frecuente con una frecuencia de 61,6% fue *C. albicans*. Al final de la terapia intravenosa, se encontró "respuesta" positiva en 96 de 127 pacientes en el grupo de anidulafungina (75,6%), en comparación con 71 de 118 pacientes en el grupo con fluconazol con una diferencia de 15,4 puntos porcentuales (60,2% IC 95%, 3.9 - 27); Por lo tanto, anidulafungina reunió los criterios para la no inferioridad a fluconazol. Ya que el intervalo de confianza para la diferencia excluía 0, se considera que hubo una respuesta significativamente mayor en el grupo anidulafungina ($P = 0,01$).

En el grupo por intención a tratar, las diferencias entre los dos grupos siguieron siendo significativas ($p = 0,04$; OR 1,8; IC del 95%, 1,0 a 3.2). Entre los pacientes con candidemia única (89% de todos los pacientes), se encontró una respuesta exitosa en 88 de 116 pacientes (75,9%) en el grupo anidulafungina y 63 de 103 (61,2%) en el grupo tratado con fluconazol (diferencia de 14,7 puntos porcentuales; 95% CI 2,5 a 26,9; $P = 0,02$). En los pacientes con otras formas de candidiasis invasiva que presentaron "respuesta", dicha respuesta fue mayor en el grupo que recibió anidulafungina, 8 de 11 pacientes (72,7%) que en el grupo que recibió fluconazol, 8 de 15 pacientes (53,3%), sin embargo, para esta diferencia no se reporta un valor P ni intervalos de confianza por lo cual dicha aseveración debe ser tomada con cautela. Entre aquellos pacientes con una puntuación APACHE II de 20 o más baja, más pacientes en el grupo de anidulafungina tuvieron una respuesta satisfactoria al final de la terapia intravenosa 82 de 101 (81,2%) que los pacientes en el grupo que recibió fluconazol 60 de 98, (61,2%). Entre los pacientes con una puntuación APACHE II basal mayor a 20, la proporción de los que tuvieron una respuesta exitosa fue similar en los dos grupos. Se observó que 88,1% de todos los patógenos respondieron a la anidulafungina y el 76,2% de los patógenos al fluconazol ($P = 0,02$).

La tasa de respuesta para *C. albicans* en el grupo que recibió anidulafungina grupo fue del 95,1%, en comparación con 81,4% en el grupo de fluconazol ($P = 0,01$). Al final de la terapia endovenosa la infección persistente se documentó en 8 pacientes (6.3%) en el grupo con anidulafungina y en 17 (14.4%) en el grupo con fluconazol ($P=0.06$); en cuanto a eventos adversos, no se encontraron diferencias entre los dos grupos, en cuanto a enzimas hepáticas, estas se elevaron en 2 pacientes del grupo recibiendo anidulafungina y en siete del grupo con fluconazol, $P=0.03$. En cuanto a abandono del tratamiento debido a eventos adversos ocurrió en 27 pacientes fluconazol y en 15 del grupo de anidulafungina ($P=0.02$).



El presente estudio, si bien es evidencia indirecta para la pregunta PICO de interés, provee información valiosa sobre la eficacia de anidulafungina en casos de candidemia y *candida spp.* invasiva comparado con fluconazol. Durante el análisis se encontró que uno de los centros del cual se incluyeron 25 pacientes, que tienen una tendencia de mayor edad en el grupo de fluconazol, cuando se retira esta población en cuestión del análisis ya no se encuentra superioridad, sino no inferioridad. Es importante recalcar que el estudio fue diseñado como un estudio de no inferioridad por lo cual solo podemos concluir que anidulafungina es no inferior a fluconazol.



V. DISCUSIÓN

La presente evaluación de tecnología sanitaria buscó evidencia científica acerca de la eficacia y seguridad de Anidulafungina en el tratamiento de Candidemia o Infección invasiva por *candida spp* en pacientes que han fracasado al tratamiento o presentaron reacciones adversas a fluconazol. Si bien no se encontró ningún estudio de comparación directa entre anidulafungina y caspofungina se incluyeron tres guías de práctica clínica, una revisión sistemática y dos ensayos clínicos. Sin embargo, ninguno de estos constituye evidencia directa para la pregunta PICO de interés. El número de fármacos antifúngicos para la candidemia e infección invasiva por *candida spp*. ha aumentado durante las últimas 2 décadas.

La Candidemia y la Infección invasiva por *candida spp* son comunes en la unidad de cuidados intensivos (UCI) y *candida spp* es responsable de hasta en 15 a 30% de todas las infecciones nosocomiales en pacientes de la UCI (21). En un estudio de prevalencia se encontró que afectaba a 6,9 por cada 1,000 pacientes de la UCI (22) y estas infecciones están asociadas a una mortalidad de hasta 30 a 50% en pacientes de UCI (21, 22) Los antifúngicos tipo de equinocandina, incluyendo anidulafungina, caspofungina y micafungina, se recomiendan actualmente por algunas guías como primera línea de tratamiento. Estas recomendaciones sin embargo no se encuentran sustentadas por una mejor eficacia que otros antifúngicos, si no en la toxicidad.

En ESSALUD, de acuerdo a los expertos incluidos en la autoría de la presente evaluación, se cuenta con fluconazol como primera línea de tratamiento. Para los pacientes que fallen a la terapia con fluconazol o que tengan reacción adversa al mismo, se cuenta en el petitorio farmacológico con caspofungina. Dado que no es necesario ajustar la dosis de anidulafungina para los pacientes con insuficiencia renal/insuficiencia hepática y las interacciones farmacológicas son clínicamente relevantes (10), anidulafungina podría ser de manera especialmente útil para el tratamiento de pacientes de UCI. Hasta el momento, ningún estudio ha comparado formalmente a la anidulafungina en pacientes con estado crítico con otra equinocandina. Existe una comparación con fluconazol en el cual se muestra una respuesta global al final del tratamiento con anidulafungina del 75,6% en comparación con el 60,2% con fluconazol ($p > 0,05$) (9).

El costo de la anidulafungina es accesible con respecto a otras alternativas existentes en donde, por ejemplo, un tratamiento de 15 días con anidulafungina significa alrededor de S/.14 778.72 (precio DIGEMID) versus uno con caspofungina que significa S/ 24 321.90. La evidencia científica que respalda el uso de anidulafungina para el tratamiento de Candidemia por sobre Caspofungina es solamente indirecto dada la ausencia de ensayos clínicos. Sin embargo, cabe resaltar que se encontró una evaluación de costo efectividad de anidulafungina versus fluconazol realizada por la universidad de York para NICE que concluye que en pacientes no neutropénicos la anidulafungina es costo-efectiva frente al fluconazol para candidemias y candidiasis infecciosa. (23)



En este contexto de carencia de evidencia de calidad, se recurre al criterio de expertos, en donde los expertos de ESSALUD consultados están de acuerdo en que anidulafungina cuenta con la misma eficacia y hasta podría ser más segura que caspofungina para tratar pacientes no neutropénicos con candidemia y con candida spp invasiva que fallaron al tratamiento con fluconazol o tuvieron eventos adversos al fluconazol, asimismo que el poder administrar más de un medicamento en conjunto con la anidulafungina y tener menos interacciones medicamentosas en comparación con las otras equinocandinas, representa una ventaja considerable a favor de anidulafungina.



VI. CONCLUSIONES

- La presente evaluación de tecnología sanitaria tuvo por objetivo la evaluación de la eficacia y seguridad de anidulafungina en pacientes no neutropénicos con candidemia y respuesta inadecuada o reacción adversa a fluconazol. Fueron incluidos un total de 5 publicaciones científicas (3 guías de práctica clínica, 1 revisión de ensayos aleatorizados y 2 estudios primarios).
- Al ser la Candidemia en pacientes no neutropénicos una infección que viene incrementando su incidencia en los últimos años, y además con una alta letalidad, es importante contar con herramientas para su rápido diagnóstico y tratamiento.
- Fluconazol continúa siendo el tratamiento de primera línea para estos pacientes, sin embargo, en pacientes que presentan falla al tratamiento con fluconazol o que presentan reacciones adversas al mismo, se usa caspofungina, la pregunta PICO pretende evaluar la seguridad y eficacia de anidulafungina en comparación con caspofungina para estos pacientes.
- La evidencia que responde a la pregunta PICO es limitada, sin embargo, un ensayo clínico que comparó anidulafungina con fluconazol en la población estudiada, mostró que anidulafungina no era inferior que fluconazol para dichos pacientes. No se encontró una comparación similar con caspofungina.
- La terapia con fluconazol es aun recomendada como primera línea de tratamiento por algunas guías internacionales y es hoy en día el tratamiento de primera línea en Essalud. En pacientes no neutropénicos, las equinocandinas (un grupo compuesto por tres antifúngicos: Anidulafungina, Micafungina y Caspofungina) han ganado espacio ya que son tan eficaces como anfotericina y fluconazol, asimismo, son usadas como segunda línea de tratamiento en pacientes no neutropénicos. Es así que en Essalud se cuenta actualmente con caspofungina que es usada como segunda línea después del fluconazol para el tratamiento de la candidemia y candidiasis invasiva.
- Luego de realizar la evaluación, constituida por evidencia indirecta, en donde se encontró un estudio que muestra que la anidulafungina no es inferior que fluconazol como terapia primaria para la candidemia en pacientes no neutropénicos (75,6% de éxito con anidulafungina en comparación con el 60,2 % con fluconazol) y luego de consultar a los expertos de ESSALUD, se determinó que: i) La evidencia actual no muestra comparaciones directas entre anidulafungina y caspofungina, ii) Anidulafungina no es inferior a fluconazol en IC/C, iii) Existe una diferencia de costo entre caspofungina y anidulafungina para el tratamiento de IC/C, iv) Al no encontrarse comparaciones directas entre las tecnologías evaluadas, ni evidencia de alta calidad para responder la pregunta



PICO, se recurrió a la opinión de expertos quienes posicionan a anidulafungina como un tratamiento de óptimo para pacientes que no responden al fluconazol o presentan eventos adversos al mismo, representando así una alternativa igual de eficaz y segura que caspofungina pero de menor costo.

- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI) aprueba el uso de anidulafungina según el esquema planteado en la pregunta PICO para pacientes no neutropénicos con candidemia y respuesta inadecuada o reacción adversa a fluconazol.



VII. RECOMENDACIONES

Luego de utilizado el medicamento, el médico tratante deberá reportar al Comité Farmacoterapéutico correspondiente la evolución clínica del cada paciente según lo estipulado en el Anexo N° 07 de la Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016 y luego elevarlo al IETSI.

Este informe (Anexo N° 07) deberá contener de manera sistemática la siguiente información:

Desenlaces clínicos a reportar por paciente (según Anexo N° 01):

1. Hemocultivo



VIII. BIBLIOGRAFÍA

1. Pappas, P. G., Kauffman, C. A., Andes, D. R., Clancy, C. J., Marr, K. A., Ostrosky-Zeichner, L., ... Sobel, J. D. (2015). Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases*, civ933. <http://doi.org/10.1093/cid/civ933>
2. Guery, B. P., Arendrup, M. C., Auzinger, G., Azoulay, É., Borges Sá, M., Johnson, E. M., ... Kullberg, B. J. (2009). Management of invasive candidiasis and candidemia in adult non-neutropenic intensive care unit patients: Part I. Epidemiology and diagnosis. *Intensive Care Medicine*, 35(1), 55–62. <http://doi.org/10.1007/s00134-008-1338-7>
3. Eggimann, P., Que, Y.-A., Revely, J.-P., & Pagani, J.-L. (2015). Preventing invasive candida infections. Where could we do better? *The Journal of Hospital Infection*, 89(4), 302–308. <http://doi.org/10.1016/j.jhin.2014.11.006>
4. Supplement: Trends in invasive Candida infections and their treatment: focus on echinocandins. (2009). *Current Medical Research and Opinion*, 25(7), 1729–1762. <http://doi.org/10.1185/03007990902990817>
5. Andes, D. R., Safdar, N., Baddley, J. W., Playford, G., Reboli, A. C., Rex, J. H., ... for the Mycoses Study Group. (2012). Impact of Treatment Strategy on Outcomes in Patients with Candidemia and Other Forms of Invasive Candidiasis: A Patient-Level Quantitative Review of Randomized Trials. *Clinical Infectious Diseases*, 54(8), 1110–1122. <http://doi.org/10.1093/cid/cis021>
6. Eggimann, P., Garbino, J., & Pittet, D. (2003). Epidemiology of Candida species infections in critically ill non-immunosuppressed patients. *The Lancet. Infectious Diseases*, 3(11), 685–702.
7. Morrell, M., Fraser, V. J., & Kollef, M. H. (2005). Delaying the empiric treatment of candida bloodstream infection until positive blood culture results are obtained: a potential risk factor for hospital mortality. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 49(9), 3640–3645. <http://doi.org/10.1128/AAC.49.9.3640-3645.2005>
8. Deshpande, A., Gaur, S., & Bal, A. M. (2013). Candidaemia in the non-neutropenic patient: A critique of the guidelines. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 42(4), 294–300. <http://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2013.06.005>
9. Reboli, A. C., Shorr, A. F., Rotstein, C., Pappas, P. G., Kett, D. H., Schlamm, H. T., ... Walsh, T. J. (2011). Anidulafungin compared with fluconazole for treatment of candidemia and other forms of invasive candidiasis caused by *Candida albicans*: a multivariate analysis of factors associated with improved outcome. *BMC Infectious Diseases*, 11(1), 261. <http://doi.org/10.1186/1471-2334-11-261>



10. Ruhnke, M., Paiva, J. A., Meersseman, W., Pahl, J., Grigoras, I., Sganga, G., ... Kantecki, M. (2012). Anidulafungin for the treatment of candidaemia/invasive candidiasis in selected critically ill patients. *Clinical Microbiology and Infection*, 18(7), 680–687. <http://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2012.03784.x>
11. Póvoa, P., & Gonçalves-Pereira, J. (2011). Treatment of candidemia in adult patients without neutropenia - an inconvenient truth. *Critical Care*, 15(1), 114. <http://doi.org/10.1186/cc9414>
12. The European Medicines Agency (EMA). (2016). Ecalta. Anidulafungin. The European Medicines Agency (EMA). Retrieved from http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000788/human_med_000751.jsp&mid=WC0b01ac058001d124
13. Vazquez, J. A., & Sobel, J. D. (2006). Reviews Of Anti-infective Agents: Anidulafungin: A Novel Echinocandin. *Clinical Infectious Diseases*, 43(2), 215–222. <http://doi.org/10.1086/505204>
14. Betts, R. F., Nucci, M., Talwar, D., Gareca, M., Queiroz-Telles, F., Bedimo, R. J., ... Caspofungin High-Dose Study Group. (2009). A Multicenter, Double-Blind Trial of a High-Dose Caspofungin Treatment Regimen versus a Standard Caspofungin Treatment Regimen for Adult Patients with Invasive Candidiasis. *Clinical Infectious Diseases*, 48(12), 1676–1684. <http://doi.org/10.1086/598933>
15. Pappas, P. G., Rotstein, C. M. F., Betts, R. F., Nucci, M., Talwar, D., De Waele, J. J., ... Buell, D. N. (2007). Micafungin versus Caspofungin for Treatment of Candidemia and Other Forms of Invasive Candidiasis. *Clinical Infectious Diseases*, 45(7), 883–893. <http://doi.org/10.1086/520980>
16. Kuse, E.-R., Chetchotisakd, P., da Cunha, C. A., Ruhnke, M., Barrios, C., Raghunadharao, D., ... Cornely, O. A. (2007). Micafungin versus liposomal amphotericin B for candidaemia and invasive candidosis: a phase III randomised double-blind trial. *The Lancet*, 369(9572), 1519–1527. [http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)60605-9](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)60605-9)
17. Bow, E. J., Evans, G., Fuller, J., Laverdière, M., Rotstein, C., Rennie, R., ... Vinh, D. C. (2010). Canadian clinical practice guidelines for invasive candidiasis in adults. *The Canadian Journal of Infectious Diseases & Medical Microbiology = Journal Canadien Des Maladies Infectieuses Et De La Microbiologie Médicale*, 21(4), e122-150.
18. Cornely, O. A., Bassetti, M., Calandra, T., Garbino, J., Kullberg, B. J., Lortholary, O., ... ESCMID Fungal Infection Study Group. (2012). ESCMID* guideline for the diagnosis and management of *Candida* diseases 2012: non-neutropenic adult patients. *Clinical Microbiology and Infection: The Official Publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, 18 Suppl 7, 19–37. <http://doi.org/10.1111/1469-0691.12039>



19. Liu, P., Ruhnke, M., Meersseman, W., Paiva, J. A., Kantecki, M., & Damle, B. (2013). Pharmacokinetics of Anidulafungin in Critically Ill Patients with Candidemia/Invasive Candidiasis. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 57(4), 1672–1676. <http://doi.org/10.1128/AAC.02139-12>
20. Reboli, A. C., Rotstein, C., Pappas, P. G., Chapman, S. W., Kett, D. H., Kumar, D., ... Walsh, T. J. (2007). Anidulafungin versus Fluconazole for Invasive Candidiasis. *New England Journal of Medicine*, 356(24), 2472–2482. <http://doi.org/10.1056/NEJMoa066906>
21. Vazquez, J., Reboli, A. C., Pappas, P. G., Patterson, T. F., Reinhardt, J., Chin-Hong, P., ... Swanson, R. (2014). Evaluation of an early step-down strategy from intravenous anidulafungin to oral azole therapy for the treatment of candidemia and other forms of invasive candidiasis: results from an open-label trial. *BMC Infectious Diseases*, 14(1), 97. <http://doi.org/10.1186/1471-2334-14-97>
22. Kett, D. H., Shorr, A. F., Reboli, A. C., Reisman, A. L., Biswas, P., & Schlamm, H. T. (2011). Anidulafungin compared with fluconazole in severely ill patients with candidemia and other forms of invasive candidiasis: Support for the 2009 IDSA treatment guidelines for candidiasis. *Critical Care*, 15(5), R253. <http://doi.org/10.1186/cc10514>
23. Neoh, C. F., Liew, D., Slavin, M., Marriott, D., Chen, S. C.-A., Morrissey, O., ... Kong, D. C. M. (2011). Cost-effectiveness analysis of anidulafungin versus fluconazole for the treatment of invasive candidiasis. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 66(8), 1906–1915. <http://doi.org/10.1093/jac/dkr186>
24. Mora-Duarte, J., Betts, R., Rotstein, C., Colombo, A. L., Thompson-Moya, L., Smietana, J., ... Perfect, J. (2002). Comparison of Caspofungin and Amphotericin B for Invasive Candidiasis. *New England Journal of Medicine*, 347(25), 2020–2029. <http://doi.org/10.1056/NEJMoa021585>



ANEXO N° 1: Condiciones de uso

La persona a ser considerada para recibir anidulafungina debe cumplir con los siguientes criterios (acreditados por el médico tratante al momento de solicitar la aprobación al Comité Farmacoterapéutico correspondiente en cada paciente específico):

Diagnóstico/condición de salud	Paciente con candidiasis invasiva o candidemia comprobadas, no neutropénico que ha presentado falla al tratamiento o reacción adversa medicamentosa a fluconazol.
Grupo etario	Adultos (la eficacia en niños no ha sido estudiada)
Tiempo máximo que el Comité Farmacoterapéutico aprueba el uso del medicamento	Un periodo de dos meses, sujeto a resultados de evaluación de respuesta para valorar continuidad de uso
Condición clínica del paciente para ser apto de recibir	<p>El médico solicitante* debe acreditar la sintomatología y revisar los exámenes de laboratorio relacionados a la candidemia o candidiasis invasiva y establecer si el paciente pertenece a una de las siguientes categorías:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Paciente no neutropénico 2. Paciente que ha fallado al tratamiento con fluconazol: Debe comprobar la dosis y frecuencia con la que recibió el paciente el fluconazol por lo menos una semana y evidencia microbiológica de persistencia de candida o reporte de la condición clínica del paciente en la que no muestra mejoría. 3. Paciente que ha presentado reacción adversa medicamentosa a fluconazol.
Presentar información adicional documentada en el expediente del paciente de la solicitud del medicamento	<ul style="list-style-type: none"> - Hemocultivo para candida no albicans** <ul style="list-style-type: none"> - En caso el hemocultivo sea positivo, antibiograma que acredite resistencia a azoles. - Reporte presentado al Comité de Farmacovigilancia (hoja amarilla) - Score Candida



<p>Presentar la siguiente información debidamente documentada al término de la administración del tratamiento y al seguimiento con el Anexo 07 de la directiva 003-IETSI-ESSALUD-2016</p>	<p>El reporte de resultados deberá ser presentado al inicio y al final del tratamiento:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hemocultivo.
---	--

* El médico solicitante debe ser especialista en Medicina de Enfermedades Infecciosas y Tropicales o Infectología, o ser miembro del Comité de Antibióticos o el que haga sus veces.

** De acuerdo a su disponibilidad en el establecimiento de salud, reportado por su Laboratorio Microbiológico o quien haga sus funciones.

