



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 015-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2019**

**EFICACIA Y SEGURIDAD DE ANIDULAFUNGINA EN PACIENTES
ADULTOS POSTRASPLANTE HEPÁTICO QUE REQUIEREN
TRATAMIENTO DIRIGIDO O ANTICIPADO CONTRA CANDIDIASIS
INVASIVA/CANDIDEMIA**



**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

Marzo, 2019



IETSI INSTITUTO DE
EsSalud EVALUACIÓN DE
TECNOLOGÍAS EN
SALUD E
INVESTIGACIÓN

EQUIPO REDACTOR:



1. Fabián Alejandro Fiestas Saldarriaga – Gerente, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD.

2. Verónica Victoria Peralta Aguilar – Sub Gerente, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD.

3. Paula Alejandra Burela Prado – Directora, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD.



4. Milton José Max Rodríguez Zúñiga - Equipo Técnico Evaluador, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD.

5. Matilde Corante Zambrano - Equipo Técnico Evaluador, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD.

6. Moisés Horacio Vidal Lostaunau – Médico Intensivista – Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins - ESSALUD.

7. Martin Oyanguren Miranda – Medico Infectólogo - Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins – ESSALUD.

CONFLICTO DE INTERÉS

Los miembros del equipo redactor manifiestan no tener conflicto de interés de tipo financiero respecto al producto farmacéutico evaluado.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud – ESSALUD.

CITACIÓN

IETSI-ESSALUD. Eficacia y seguridad de anidulafungina en pacientes adultos postrasplante hepático que requieren tratamiento dirigido o anticipado contra candidiasis invasiva/candidemia. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.° 015-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2019. Lima, Perú. 2019.

LISTA DE SIGLAS Y ACRONIMOS



DH Disfunción hepática
 DTI Disfunción temprana del injerto
 DIGEMID Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas – Perú

EA Evento adverso

ECA Ensayo controlado aleatorizado

ETS Evaluación de tecnología sanitaria

EMA *European Medicines Agency*

ESCMID *European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*

FDA *Food and Drug Administration*

GPC Guías de práctica clínica

IC Intervalo de confianza

IC/C Candidiasis invasiva/ Candidemia

IDSA *Infectious Diseases Society of America*

IETSI Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación

IFI Infección fúngica invasiva

ITTm Intención a tratar modificada

LSN Límite superior normal

MA Metaanálisis

PICO Paciente, Intervención, Comparación, Resultado

PTH Postrasplante hepático

RR Riesgo relativo



DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N.º 015-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2019
EFICACIA Y SEGURIDAD DE ANIDULAFUNGINA EN PACIENTES ADULTOS POSTRASPLANTE HEPÁTICO QUE REQUIEREN TRATAMIENTO
DIRIGIDO O ANTICIPADO CONTRA CANDIDIASIS INVASIVA/CANDIDEMIA

RS	Revisión sistemática
SMC	<i>Scottish Medicines Consortium</i>
SG	Sobrevida global
TD/TA	Tratamiento dirigido/tratamiento anticipado
UCI	Unidad de cuidados intensivos



CONTENIDO



I.	RESUMEN EJECUTIVO	6
II.	INTRODUCCIÓN	11
	A. ANTECEDENTES	11
	B. ASPECTOS GENERALES	12
	C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS: ANIDULAFUNGINA.....	16
III.	METODOLOGÍA	19
	A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA.....	19
	B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA.....	19
	C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD Y SELECCIÓN DE ESTUDIOS	20
IV.	RESULTADOS	21
	A. SINOPSIS DE LOS RESULTADOS DE BÚSQUEDA	22
	B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA.....	24
	i. ENSAYOS CLÍNICOS FASE III	24
	ii. ENSAYOS CLÍNICOS DE ETIQUETA ABIERTA	28
V.	DISCUSIÓN	35
VI.	CONCLUSIONES	39
VII.	RECOMENDACIONES	41
VIII.	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	42
IX.	ANEXOS	45
	Anexo N.° 01: Condiciones de uso	45
X.	MATERIAL SUPLEMENTARIO	47

I. RESUMEN EJECUTIVO

- La candidiasis invasiva/candidemia (IC/C) es la infección por hongos más común en los pacientes hospitalizados, y es la cuarta infección hematógena más frecuente en los pacientes de cuidados intensivos (UCI). Esta tiene una alta mortalidad (alrededor del 70 %) en pacientes postrasplante hepático (PTH). Además, una gran cantidad de pacientes PTH (alrededor del 30 %) pueden cursar con disfunción temprana del injerto (DTI), la cual consiste en el aumento de las enzimas hepáticas y la alteración de las pruebas de coagulación durante los primeros siete días PTH. La DTI está asociada a un mayor riesgo de pérdida del injerto, de mortalidad y de prolongación de la estancia hospitalaria.
- En EsSalud, la primera línea de tratamiento de la IC/C para la población general es fluconazol; mientras que para la población específica de pacientes con riesgo de resistencia a azoles (como el fluconazol) o pacientes críticos de UCI (como es el caso de los pacientes PTH), el tratamiento de elección es una equinocandina. En el Petitorio Farmacológico de EsSalud, la caspofungina es la única equinocandina disponible para el tratamiento de IC/C en pacientes PTH.
- Sin embargo, los especialistas en trasplante hepático de EsSalud indican que, debido al metabolismo hepático de caspofungina, existiría riesgo de hepatotoxicidad a dosis de etiqueta en los pacientes PTH. Ello implica una sobrecarga funcional para el hígado injuriado recientemente trasplantado, lo que podría llevar a disfunción hepática (DH) o DTI. Así, en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, según los especialistas, en el 2018 se observó que el 13 % (1/8) de pacientes PTH presentaron pérdida del injerto durante tratamiento con caspofungina; aunque no se puede atribuir dicha pérdida directamente al uso del anti fúngico. Por otro lado, los especialistas también argumentan que debido a su metabolismo hepático la etiqueta de caspofungina indica que se debe disminuir la dosis del fármaco en el grupo de pacientes que cursan con DTI (o DH moderada a severa), esta disminución de la dosis genera preocupación con respecto a una posible disminución en el efecto del medicamento en estos pacientes. Según los casos observados en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins en el 2018, el 38 % [3/8] de pacientes PTH cursaron con DH moderada o severa. Finalmente, el metabolismo hepático de caspofungina la hace susceptible de presentar interacciones medicamentosas, especialmente con inmunosupresores (i. e. tacrolimus y ciclosporina), los cuales se utilizan comúnmente en pacientes PTH.
- Por otra parte, anidulafungina, al igual que caspofungina, es una equinocandina, pero no requiere metabolismo hepático, ya que se degrada enzimáticamente en el plasma, y por lo tanto tampoco necesita ajuste de dosis. Por ello, se ha solicitado al



IETSI la evaluación de la eficacia y seguridad de anidulafungina, en comparación con caspofungina, para el tratamiento dirigido o anticipado (TD/TA) de IC/C en pacientes PTH.



- En la búsqueda bibliográfica no se identificaron ensayos clínicos aleatorizados que hayan comparado anidulafungina con caspofungina en la población de pacientes PTH con necesidad de TD/TA de IC/C, ni en pacientes con IC/C en general. Por ello, se extendieron los criterios de búsqueda, y se encontró un ECA fase III (Winston et al., 2014) que comparó anidulafungina y fluconazol como profilaxis, y dos ensayos clínicos (Sganga et al., 2012 y Fortun et al., 2009) de un solo brazo que estudiaron anidulafungina y caspofungina en pacientes PTH, respectivamente. Estos tres ensayos, ayudaron a responder de manera indirecta a la pregunta PICO de interés del presente dictamen. Por otro lado, no se encontraron guías de práctica clínica (GPC) ni evaluaciones de tecnología sanitaria (ETS) que hagan referencia específicamente a la población PTH.



- El ECA fase III (Winston et al., 2014) fue incluido porque corresponde a la evidencia con la mayor población de pacientes PTH que recibió anidulafungina, en quienes fueron evaluados los eventos adversos (EA) (e. g. toxicidad hepática), lo cual es un desenlace relevante de la pregunta PICO. Dicho estudio comparó a pacientes PTH con riesgo aumentado de infecciones fúngicas invasivas (IFI) que recibieron anidulafungina (n = 99) y fluconazol (n = 98) como profilaxis (duración del tratamiento entre 21 a 42 días, a dosis de etiqueta). En la población total del estudio, entre los grupo de tratamiento, no se observaron diferencias en el número de EA serios (un paciente presentó prolongación del intervalo QT en el grupo anidulafungina vs, ningún paciente presentó EA serios en el grupo fluconazol), en la mortalidad a los 90 días PTH (12/98, 12 % pacientes fallecieron en el grupo anidulafungina, vs 12/99, 12 % pacientes fallecieron en el grupo fluconazol), en el número de pacientes que sufrieron pérdida del injerto (13/98, 13 % pacientes del grupo anidulafungina y 14/99, 14 % pacientes del grupo fluconazol) ni en el número de pacientes que sufrieron rechazo del injerto (6/98, 6 % pacientes del grupo anidulafungina, y 4/99, 4 % pacientes del grupo fluconazol). Los autores no detallaron los EA totales, ni los relacionados a hepatotoxicidad. Sin embargo, indicaron que no hubo diferencias significativas en las pruebas de función hepática entre los dos grupos de tratamiento, ni EA serios relacionados a toxicidad hepática que ocasionara la detención del tratamiento con anidulafungina. Este reporte selectivo de los EA, en especial los relacionados a hepatotoxicidad, resta confiabilidad a los resultados y brinda información limitada con respecto al perfil de seguridad de anidulafungina; además de ser comparada con fluconazol. No obstante, estos resultados sugieren que, en relación a la pregunta PICO,

anidulafungina no presentaría EA serios que conlleven a discontinuación del tratamiento.

- Se incluyó un ensayo clínico de etiqueta abierta (Sganga et al., 2012), de un solo brazo, prospectivo, por ser parte de la escasa evidencia del uso de anidulafungina en pacientes PTH. Dicho estudio evaluó la eficacia y seguridad de anidulafungina, a dosis plenas (de etiqueta), como TD/TA y empírico de IC/C en 13 pacientes PTH elegidos a través de un muestreo por conveniencia. Los resultados mostraron que 11 pacientes (85 %) tuvieron una resolución completa de la IC/C, y los otros dos pacientes (15 %) fallecieron, al final del tratamiento con anidulafungina. No se reportaron los EA totales, los EA serios, ni la prevalencia de toxicidad hepática en la población total del estudio. Dado el pequeño tamaño muestral, la falta de aleatorización, el diseño de etiqueta abierta con un solo brazo de estudio, los resultados de eficacia clínica y microbiológica, y de sobrevida global (SG) son exploratorios, además que no permiten determinar la eficacia y seguridad comparativa de anidulafungina, con respecto a caspofungina, en la población de la pregunta PICO. En consecuencia, con la información limitada que brinda el estudio no es posible conocer el perfil de EA de anidulafungina en la población de interés del presente dictamen.
- Finalmente, se incluyó un ensayo clínico de etiqueta abierta (Fortun et al., 2009), de un solo brazo, prospectivo, el cual proporcionó evidencia indirecta de la toxicidad de caspofungina en los pacientes PTH. Dicho estudio evaluó la eficacia y seguridad de caspofungina como profilaxis de IFI en 71 pacientes PTH con una dosis de acuerdo a la etiqueta del producto (dosis normal en pacientes sin DH y con DH leve; y dosis reducidas en pacientes con DH moderada; el estudio excluyó a los pacientes con DH severa). Así, el estudio de Fortun et al., 2009 mostró una alta hepatotoxicidad con caspofungina en el total de pacientes PTH incluidos en la evaluación de EA, tanto a dosis plenas como a dosis modificada (n = 70 pacientes en el tercer día de tratamiento, n = 68 pacientes en el décimo día de tratamiento, y n = 65 pacientes luego de dos semanas de terminado del tratamiento). Es decir, casi todos los pacientes PTH presentaron toxicidad hepática a los tres días (70 % de grado III, y el 30 % restante de grado IV) y a los 10 días (57 % de grado III y 29 % restante de grado IV) de iniciar tratamiento con caspofungina. Así, caspofungina tuvo que ser discontinuado en seis pacientes por toxicidad hepática grado IV; y en un paciente por necesidad de cambiar de inmunosupresor por el riesgo de interacción medicamentosa (total de 7/71, 9.8 %). En total, ocho pacientes (11.4 %) fallecieron, seis durante el tratamiento con caspofungina, y dos durante el seguimiento. Adicionalmente, 11 (15.5 %) pacientes presentaron rechazo del injerto.



- Con los resultados del estudio de Fortun et al., 2009, el equipo técnico del IETSI calculó el riesgo relativo (RR) de presentar hepatotoxicidad grado III y IV durante la exposición a caspofungina (tanto en el tercer y décimo día de tratamiento) comparado con el punto en el que no estaban expuestos a dicho antifúngico (dos semanas después de haber culminado el tratamiento) para elucidar si la toxicidad hepática se debió al uso de caspofungina o al estado postrasplante. Los resultados mostraron que, en relación al punto de comparación (dos semanas después del tratamiento), los pacientes PTH que usaron caspofungina presentaron el doble de riesgo de presentar toxicidad hepática al tercer día del tratamiento (RR de grado III: 2.0, $p = 0.0001$; RR de grado IV 2.1, $p = 0.032$) y al décimo día (RR de grado III 1.6, $p = 0.0137$; RR de grado IV 2.0, $p = 0.047$). Este análisis sugiere que, a pesar de las limitaciones estadísticas, los sesgos del estudio, y la baja calidad de la evidencia, caspofungina sí presenta una alta toxicidad hepática en pacientes PTH.
- Si bien se desconoce si es factible traducir estos resultados hacia los desenlaces de interés del presente dictamen, y en especial, a la SG y supervivencia del injerto. La escasa evidencia sugiere que anidulafungina sería menos hepatotóxico que caspofungina, dado que en el estudio de anidulafungina vs fluconazol ($n = 98$), ninguno de los pacientes que recibió anidulafungina discontinuó el tratamiento por presentar EA serios relacionado a hepatotoxicidad, mientras que en el estudio de caspofungina ($n = 71$) se detuvo el tratamiento en seis pacientes por hepatotoxicidad de grado IV. Adicional a ello, se consideró que anidulafungina, a diferencia de caspofungina, no es metabolizada en el hígado, sino que se degrada lentamente en el plasma mediante un proceso de biotransformación por peptidasas plasmáticas, y los productos del metabolismo se eliminan por las heces.
- En línea con la escasa evidencia identificada y lo mencionado previamente, los especialistas en trasplante hepático de EsSalud indicaron que el objetivo principal del cambio de anidulafungina a caspofungina es disminuir la sobrecarga funcional hepática, para disminuir el riesgo de hepatotoxicidad, lo que reduciría el riesgo de pérdida del injerto, de muerte, y de prolongación de la estancia hospitalaria, en el contexto de una cirugía altamente compleja, que origina altos costos a la institución. Adicionalmente, ellos argumentan que alrededor del 30 % de pacientes PTH presentan DTI como parte del estado post trasplante, por lo que se debe evitar en lo posible cualquier riesgo que pueda incrementar la mortalidad o el rechazo del injerto (e. g. reducción del riesgo renal y hepático). Además, hacen hincapié en que los pacientes que acceden a trasplante hepático en EsSalud tienen puntajes de severidad elevados (es decir, son pacientes muy graves con alto riesgo de muerte); y tanto el receptor como el donante son limítrofes (es decir, los donantes no son los ideales). Todo ello conlleva a que los pacientes PTH de EsSalud tengan un mayor

riesgo de comorbilidades en el posoperatorio. Por lo tanto, el objetivo del uso de anidulafungina, en vez de caspofungina, sería reducir el riesgo de hepatotoxicidad.

- En conclusión, a la fecha no se ha identificado evidencia que permita comparar la eficacia y seguridad de anidulafungina con caspofungina en los pacientes PTH que requieren TD/TA de IC/C. Asimismo, tampoco se cuenta con evidencia de que las dosis reducidas de caspofungina (de acuerdo a la etiqueta) sean menos eficaces que las dosis normales, o que anidulafungina a dosis normales. No obstante, la escasa evidencia a la fecha y las diferencias en el metabolismo de ambas equinocandinas, sugiere que anidulafungina sería menos hepatotóxico que caspofungina y, podría entonces, implicar una menor carga funcional para el hígado recientemente trasplantado, reduciendo el riesgo de presentar DTI en los pacientes PTH. En línea con ello, los expertos indican que la reducción del riesgo de hepatotoxicidad implicaría reducir el riesgo de pérdida del injerto, de muerte, y de prolongación de la estancia hospitalaria. Esto se suma a la plausibilidad biológica de que el uso de anidulafungina implicaría un menor riesgo de hepatotoxicidad al degradarse en el plasma y no presentar metabolismo hepático como caspofungina.
- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluaciones de Tecnologías en Salud e Investigación - IETSI, aprueba el uso de anidulafungina para el TD/TA de la IC/C en pacientes PTH, según lo establecido en el Anexo N° 1. La vigencia del presente dictamen preliminar es de un año a partir de la fecha de publicación. Así, la continuación de dicha aprobación estará sujeta a la evaluación de los resultados obtenidos y de nueva evidencia que pueda surgir en el tiempo.





II. INTRODUCCIÓN

A. ANTECEDENTES

El presente dictamen expone la evaluación de tecnología de la eficacia y seguridad de anidulafungina, en comparación con caspofungina, para el tratamiento dirigido o tratamiento anticipado (TD/TA) de candidiasis invasiva y/o candidemia en pacientes adultos posterior a trasplante hepático (PTH). Así, el Dr. Moisés Vidal Lostaunau, médico intensivista del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins de la Red Asistencial Rebagliati, siguiendo la **Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016**, envió al Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación - IETSI la solicitud de uso por fuera del petitorio del producto farmacéutico anidulafungina según la siguiente pregunta PICO:



Pregunta PICO formulada por la Red Prestacional Rebagliati

P	Pacientes adultos con trasplante de hígado y con disfunción hepática moderada a severa con necesidad de tratamiento o tratamiento anticipado para Candidiasis invasiva
I	Anidulafungina endovenosa: dosis de carga de 200 mg en día 1, dosis de mantenimiento de 100 mg/día, independiente del estado de la función hepática Tiempo de tratamiento de acuerdo con respuesta clínica y antifúngica, 10-14 días
C	Caspofungina endovenosa: dosis de carga 70 mg en día 1, dosis de mantenimiento de 35 mg/día (dosis aprobada para pacientes con disfunción hepática moderada a severa) Fluconazol endovenosa: dosis de 200 mg EV c/12 horas
O	Menor alteración de función hepática medida por niveles de bilirrubina, GGT, AST, ALT y fosfatasa alcalina Menos necesidad de suspensión de tratamiento o cambio a otro antifúngico por toxicidad hepática. Mayor seguridad renal en pacientes con disfunción orgánica; en comparación con otra equinocandina.

Con el objetivo de hacer precisiones respecto a los componentes de la pregunta PICO se llevaron a cabo reuniones técnicas con el médico intensivista Dr. Moisés Vidal Lostaunau, además de los representantes del equipo evaluador del IETSI. Las diferentes reuniones ayudaron en la formulación de la pregunta PICO final, con el objetivo de poder satisfacer la necesidad de la paciente que inspiró la solicitud, así como las necesidades de otros pacientes con la misma condición clínica. Por otro lado, dicha pregunta PICO también





facilitó la búsqueda de la evidencia científica de manera sistemática y consistente. Esto permitió que se disminuya el riesgo de sesgo de selección de estudios y publicaciones.

Luego de las diferentes reuniones se estableció como pregunta PICO final, la siguiente:

Pregunta PICO validada con los especialistas

P	Pacientes adultos postrasplante hepático con necesidad de tratamiento dirigido* o tratamiento anticipado** de candidemia y/o candidiasis invasiva
I	Anidulafungina 200 mg de carga y 100 mg de mantenimiento†
C	Caspofungina 70 mg de carga, 50 mg de mantenimiento o 35 mg de mantenimiento si disfunción hepática moderada o severa.†
O	Sobrevida global Efectividad clínica y microbiológica Seguridad (eventos adversos) Toxicidad hepática£

* Tratamiento dirigido: tratamiento antifúngico a enfermos con confirmación microbiológica (cultivo) o histológica con datos clínicos de candidiasis invasiva.

** Tratamiento anticipado: tratamiento antifúngico a enfermos ya infectados, con evidencia de infección fúngica con técnicas microbiológicas indirectas (e. g. marcadores fúngicos, imágenes), sin datos clínicos de candidiasis invasiva, con la finalidad de prevenir el desarrollo de enfermedad sintomática.

† Dosis de anidulafungina y caspofungina aprobadas en etiqueta.

£ Aumento en los niveles de las enzimas hepáticas.

B. ASPECTOS GENERALES

Las infecciones fúngicas invasivas (IFI) son complicaciones frecuentes de los pacientes hospitalizados. De ellas, la candidiasis invasiva es la infección por hongos más común y se define como una infección seria originada por organismos de la especie *Candida* que afectan la sangre, corazón, cerebro, ojos, huesos u otros órganos; por lo que engloba tanto a la candidemia como a la candidiasis de tejidos profundos. La candidemia es la forma más común de la candidiasis invasiva, y se define como el aislamiento de especies de *Candida* en la sangre. La candidiasis de tejidos profundos se origina por diseminación hematogena o inoculación directa de especies de *Candida* en un sitio estéril del organismo (Kullberg and Arendrup 2015). A pesar que el diagnóstico de candidiasis invasiva se realiza con cultivos de sangre positivos, existen situaciones que obligan a realizar biopsias y otros métodos moleculares debido a la baja sensibilidad del cultivo (Clancy and Nguyen 2013). Esta situación se explica porque, en ciertas situaciones de candidiasis invasiva, las especies de



Candida no pasan al torrente sanguíneo, y consecuentemente no hay candidemia. De esta forma, la candidiasis invasiva puede existir con candidemia o sin ella por lo que se le puede referir como candidiasis invasiva y/o candidemia (IC/C).

La IC/C afecta a más de 250,000 personas en el mundo cada año, es la cuarta infección hematógena en los pacientes de las unidades de cuidados intensivos (UCI), y la séptima a décima en los estudios de población general (Kullberg and Arendrup 2015). La IC/C es causa de más de 50,000 muertes al año, con reportes de mortalidad atribuida alrededor del 42 % al 63 % de la población general (Kett et al. 2011, Kollef et al. 2012, Puig-Asensio et al. 2014). En pacientes PTH, la mortalidad por IC/C puede ser más alta, llegando a un 70.8 % (Yang et al. 2012).



En cuanto a la epidemiología, en los últimos años han ocurrido cambios en la distribución de las especies de *Candida* que causan IC/C: ha disminuido la incidencia de infecciones por *C. albicans* y aumentado aquellas por *C. no albicans* (McCarty and Pappas 2016); así como también han aumentado las cepas resistentes a los azoles (Lockhart et al. 2012). En Perú, un estudio llevado a cabo en los Hospitales de EsSalud Guillermo Almenara y Alberto Sabogal, en conjunto con el Hospital Dos de Mayo, encontró que de 158 cultivos de *Candida spp.*, la *C. albicans* causó el 27.8 % de infecciones, seguida de *C. parapsilosis* (25.3 %), *C. tropicalis* (24.7 %), *C. glabrata* (9.5 %), y *C. guilliermondii* (7.0 %). Es decir, cerca del 70 % de cepas de *Candida* aisladas fueron por *C. no albicans*. Además, encontraron que 86.7 % de las especies aisladas eran susceptibles al fluconazol, el 10.7 % tenía susceptibilidad dosis dependiente, y el 2.6 % fueron resistentes al fluconazol (Rodríguez et al. 2017).



La mortalidad en los pacientes PTH a causa de IC/C es muy alta, alrededor del 70 %, por lo que se recomienda el inicio temprano de tratamiento antifúngico (Yang et al. 2012) de forma dirigida o anticipada (TD/TA). El tratamiento dirigido se refiere a aquel que se realiza cuando existe confirmación microbiológica, histológica o clínica de la IC/C. Mientras tanto, el tratamiento anticipado se refiere al tratamiento de enfermos ya infectados (existe evidencia de infección fúngica con técnicas microbiológicas indirectas o marcadores fúngicos) pero sin que existan signos o síntomas clínicos de infección, para prevenir el desarrollo de enfermedad sintomática (Del Palacio, Alhambra, and Cuétara 2006).

La DH es un síndrome clínico de alta morbimortalidad, caracterizado por ictericia, coagulopatía, ascitis, y/o encefalopatía hepática. La DH se clasifica en leve, moderada y severa con base a la clasificación de Child-Pugh¹ (CP)(Patel et al. 2004). En el caso de los pacientes PTH, las alteraciones en el perfil hepático se conocen como disfunción temprana

¹ La clasificación de Child-Pugh emplea cinco criterios clínicos de la enfermedad hepática (i.e. bilirrubina total, albúmina sérica, INR, ascitis, encefalopatía hepática), cada criterio medido del 1-3, siendo el número 3 el que indica el daño más severo. El daño hepático se clasifica en las clases A, B o C según CP, usando la sumatoria de la puntuación de la escala (5-6 puntos, clase A o DH leve; 7-9 puntos, clase B o DH moderada, y 10-15 puntos, clase C o DH severa).



del injerto (DTI). La DTI ocurre en cerca del 30 % de pacientes PTH, y está definida como el aumento de las enzimas hepáticas, tales como las transaminasas, bilirrubina, y alteración de las pruebas de coagulación, durante los primeros siete días PTH. La presencia de DTI está asociado de forma estadísticamente significativa con el rechazo del injerto trasplantado, ya que aumenta hasta cinco veces el riesgo que esto ocurra; así como a una mayor mortalidad de los pacientes PTH tanto al primer año, como a los tres y cinco años PTH; y un mayor tiempo de hospitalización, en comparación con aquellos que no la presentan (Lee et al., 2016). En los pacientes PTH que presentan DTI (o DH), se deben ajustar las dosis de los medicamentos que tienen metabolismo hepático (i. e. caspofungina), luego de corroborar la presencia y grado de DH con la que cursa el paciente, para evitar la sobrecarga funcional, y consiguiente rechazo del injerto. Además, los pacientes PTH reciben medicamentos inmunosupresores (e.g. tacrolimus y ciclosporina), los cuáles pueden interactuar con los antifúngicos de metabolismo hepático.



Según las GPC de la *Infectious Diseases Society of America* (IDSA), y la *European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* (ESCMID), el TD/TA de primera línea de la IC/C son las equinocandinas, tales como caspofungina y anidulafungina. En primer lugar, ambas GPC refieren que las equinocandinas han mostrado ser superiores a fluconazol para el TD/TA de pacientes con IC/C, especialmente en aquellos infectados con *C. albicans*, en pacientes críticos (de UCI) y aquellos con alto riesgo de resistencia a azoles (Cornely et al., 2012; Pappas et al., 2016). Por otro lado, las GPC no diferencian entre ninguna de las equinocandinas (caspofungina o anidulafungina) para el tratamiento de la IC/C (Yeoh et al. 2018). Sin embargo, existen diferencias en estructura, farmacocinética y farmacodinámica de las equinocandinas que tiene implicancias en el área clínica.



Una de las principales diferencias es que la anidulafungina no se metaboliza en el hígado como sus pares, sino se degrada enzimáticamente en el plasma en un proceso de biotransformación por peptidasas plasmáticas, y los productos se eliminan por las heces. Adicionalmente, al ser una molécula más lipofílica que sus pares, tiene un mayor volumen de distribución, y por ello una mayor vida media. Por otro lado, caspofungina tiene metabolismo hepático vía hidrólisis peptídica y N-acetilación, por lo que tiene el riesgo de presentar EA hepáticos, e interactuar con otros medicamentos tales como la rifampicina, tacrolimus y la ciclosporina usados en la inmunosupresión en pacientes PTH (Yeoh et al. 2018). Por lo mencionado, el uso de anidulafungina en lugar de caspofungina permite que, en el caso de un hígado injuriado, se le reduzca la sobrecarga funcional durante el proceso de recuperación posterior a un trasplante, y se evite interacciones medicamentosas, especialmente con inmunosupresores.

Según las etiquetas aprobadas por la *U.S. Food and Drug Administration* (FDA) y la *European Medicines Agency* (EMA), caspofungina debe ser ajustada a la dosis de 70 mg en



el primer día y 35 mg/día de mantenimiento, en pacientes con DH moderada a severa (FDA 2001). Mientras tanto, la anidulafungina no necesita ajuste de dosis en pacientes con DH (FDA 2006, EMA 2009). Por ello, el TD/TA de primera línea para la IC/C en pacientes con DH siguen siendo las equinocandinas (Pappas et al. 2016). Además, dado a que no existe ninguna contraindicación de uso de equinocandinas en los pacientes PTH, se infiere que éstas siguen siendo la primera línea de TD/TA para la IC/C, ajustando las dosis de caspofungina cuando se evidencia DH moderada o severa.



En EsSalud, la primera línea de tratamiento de IC/C para la población general es fluconazol; mientras que para la población específica de pacientes con riesgo de resistencia a azoles o pacientes críticos de UCI (como es el caso de los pacientes PTH) el tratamiento de elección es caspofungina, a dosis de etiqueta. En los pacientes PTH se ajusta la dosis de caspofungina luego de corroborar la presencia de DH moderada o severa.



Sin embargo, los especialistas del área de Trasplante Hepático de EsSalud manifiestan que caspofungina a dosis reducidas (35 mg diarios) no cuenta con estudios validados respecto a su eficacia y seguridad en pacientes PTH, para el TD/TA de IC/C. Ellos indican que un considerable número de pacientes PTH (3/8, 38 % en el año 2018) cursaron con algún grado de DH durante el tratamiento con caspofungina, frente a lo cual, según la etiqueta del medicamento, se les disminuyó la dosis. La preocupación de los especialistas es que, la reducción de dosis de caspofungina disminuiría su eficacia microbiológica, debido a que se han detectado concentraciones plasmáticas subterapéuticas en pacientes con DH (Van Der Elst et al., 2017). Asimismo, en vista que se requiere corroborar el grado de DH para luego ajustar la dosis de caspofungina, se incrementa el riesgo del retraso de inicio del tratamiento, o de hepatotoxicidad en quienes no se ajustaron la dosis. Además, los especialistas indican que la hepatotoxicidad en los pacientes PTH (es decir, DTI) aumenta el riesgo de pérdida del injerto y de mortalidad. Por último, el metabolismo hepático de caspofungina le hace susceptible de presentar interacciones medicamentosas, especialmente con inmunosupresores (i. e. tacrolimus y ciclosporina), los cuales se utilizan en pacientes PTH.

Por ello, se solicitó al IETSI la evaluación de anidulafungina como una mejor alternativa terapéutica que caspofungina en pacientes PTH que requieren TD/TA de IC/C, en cuanto a su eficacia y seguridad, especialmente, relacionados a la toxicidad hepática.

En tal sentido, el presente dictamen tiene como objetivo evaluar la mejor evidencia disponible sobre la eficacia y seguridad del uso de anidulafungina, en comparación con caspofungina, en pacientes PTH que requieren TD/TA contra IC/C.

C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS: ANIDULAFUNGINA

La anidulafungina es una equinocandina semisintética en forma de lipopéptido obtenido a partir de la fermentación del hongo *Aspergillus nidulans*. Este medicamento actúa inhibiendo de forma no competitiva la enzima 1,3-beta-D-glucano sintetasa, parte de la armazón de la pared celular de los hongos. La anidulafungina tiene acción contra las especies de *Candida*, incluyendo aquellas resistentes a los azoles, así como contra especies de *Aspergillus* y *Pneumocystis jirovecii*. Asimismo, a pesar que la anidulafungina tiene acción contra la *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. krusei* y *C. tropicalis*, la anidulafungina es relativamente inactiva contra *C. parapsilosis* y *C. guilliermondii*. De esta manera, la resistencia de las especies de *Candida* a las equinocandinas es muy rara, y está reportada principalmente la resistencia a caspofungina (Chen, Slavin, and Sorrell 2011).

En los seres humanos la anidulafungina no se metaboliza, sino que sufre degradación enzimática en el plasma, mientras que menos del 10 % de la dosis recibida es eliminada en las heces. Es por esta propiedad de su farmacocinética que la anidulafungina no necesita ajuste de dosis a pesar de alteraciones metabólicas como la DH. Su vida media, volumen de distribución y unión a proteínas es mayor que la de la caspofungina, lo que permite una concentración plasmática estable en la sangre. Por otro lado, la anidulafungina no se metaboliza a través del complejo enzimático citocromo p450 ni de la glucoproteína P, las cuáles son las principales vías metabólicas de medicamentos. Ello permite que la anidulafungina presente escasas o nulas interacciones medicamentosas (Estes et al. 2009). Es por ello que, en los recientes años, se ha planteado el uso de anidulafungina como el TD/TA de elección para la IC/C en pacientes PTH (Sganga et al. 2012, Verma et al. 2017).

En la **tabla 1** se puede comparar las propiedades farmacológicas de ambas equinocandinas.

Tabla 1. Comparación farmacológica de las equinocandinas.

Equinocandina	Vida media (horas)	Volumen de distribución (litros)	Unión a proteínas (%)	Vía de metabolización	Ajuste de dosis	Farmacocinética	
						C _{max}	AUC _{0-24h}
Anidulafungina	25.6 - 40	33.2	>99	Degradación enzimática en plasma	Ninguna	3.44 - 7.5	44.4 - 104.5
Caspofungina	9 - 11	9.5	96	Hepática: hidrólisis, N-acetilación, degradación química	Disminución de dosis de mantenimiento en disfunción hepática moderada a severa	12.1	93.5 - 100.5



Anidulafungina es comercializado con el nombre de Ecalta® y Eraxis® por el laboratorio Pfizer Limited®. Eraxis fue aprobado en febrero del 2006 por la FDA para el uso en infecciones fúngicas en adultos tales como candidemia y otras formas de infecciones por *Candida* (abscesos intra-abdominales y peritonitis), y candidiasis esofágica. No fue aprobado para endocarditis, osteomielitis, y meningitis por *Candida* (FDA 2006). De forma similar, la EMA aprobó Ecalta en setiembre del 2007 para el tratamiento de candidiasis invasivas en pacientes adultos, excepto endocarditis, osteomielitis, y meningitis (EMA 2009).



En nuestro país, anidulafungina está aprobada por la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas del Perú (DIGEMID) desde el 13 de abril del 2010 hasta abril del 2020 como Ecalta 100 mg polvo liofilizado para solución inyectable (E 22228) para el tratamiento de la candidemia y otras infecciones por *Candida spp.*, (absceso intraperitoneal y peritonitis) y candidiasis esofágica (DIGEMID 2014). La forma de administración para la candidemia y otras formas de infecciones por *Candida spp.*, es de una dosis de ataque de 200 mg en el día 1, seguido por 100 mg diarios hasta al menos 14 días luego del último cultivo positivo. Las contraindicaciones de uso es hipersensibilidad conocida a la anidulafungina o a alguno de los componentes de Ecalta. Los EA incluyen hipokalemia, náusea, diarrea, vómitos, pirexia e insomnio, anemia, cefalea, dispepsia. No se ha evaluado en el embarazo, lactancia y población pediátrica. Las precauciones se enfocan en el riesgo hepático, a pesar que es poco común la toxicidad hepática severa, por lo que se recomienda monitoreo de las enzimas hepáticas durante el tratamiento. Además, debido al riesgo de hipersensibilidad al fármaco y anafilaxis, la velocidad de infusión no debe superar a 1.1 mg/minuto (FDA 2006). La caspofungina junto con la anidulafungina han sido relacionadas alteraciones cardiacas por posibles efectos sobre la contractilidad de cardiomiocitos (Azanza Perea 2016).



De acuerdo a la etiqueta de caspofungina, se debe ajustar las dosis en pacientes con DH moderada a severa. En cuanto a los pacientes PTH, se requiere corroborar el grado de DH antes de ajustar la dosis. Para el TD/TA de IC/C, la dosis de carga es de 70 mg en el día 1, y una dosis de mantenimiento de 35 mg diarios por al menos 14 días luego del último cultivo negativo. La caspofungina en EsSalud se adquiere en viales de 70 mg y de 50 mg (FDA 2001).

De tal manera, para efectos del presente dictamen se realizó un análisis de costos, comparando los costos directos del tratamiento con anidulafungina y caspofungina en pacientes adultos PTH con IC/C, considerando sólo los costos de los medicamentos de acuerdo al Sistema Informático SAP de EsSalud.

DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N.° 015-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2019
 EFICACIA Y SEGURIDAD DE ANIDULAFUNGINA EN PACIENTES ADULTOS POSTRASPLANTE HEPÁTICO QUE REQUIEREN TRATAMIENTO
 DIRIGIDO O ANTICIPADO CONTRA CANDIDIASIS INVASIVA/CANDIDEMIA



DCI	Costo/unidad S/ ^a	Régimen de dosis ^b	Costo/tratamiento S/	TOTAL Costo/tratamiento
Caspofungina (70 mg) vial polvo liofilizado	1350.0	1 dosis de carga de 70 mg el día 1	1350.0	4,964.0
Caspofungina (50 mg) vial polvo liofilizado	278.0	35 mg diarios por al menos 14 días	3,614.0	
Anidulafungina (100 mg) vial polvo liofilizado	803.2	200 mg día 1, luego 100 mg por al menos 14 días	12,048.0	12,048.0

^aSistema Informático SAP – EsSalud, 2018

^b Etiqueta de anidulafungina y caspofungina de la FDA, sin ajuste de dosis.

DCI: Denominación común internacional

De esta manera, el costo por el curso completo de un paciente PTH que requiere TD/TA de IC/C durante 14 días asciende a S/ 4 964.0; mientras que el costo con anidulafungina durante 14 días asciende a S/ 12 048.0 por paciente.



III. METODOLOGÍA

A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Se llevó a cabo una búsqueda bibliográfica exhaustiva y jerárquica de la literatura con respecto a la eficacia y seguridad de anidulafungina para pacientes PTH que requieren TD/TA de IC/C; comparado con caspofungina. La búsqueda se inició revisando la información sobre el uso del medicamento de acuerdo con entidades reguladoras como la FDA, la EMA, y la DIGEMID en el Perú.

En cuanto a los estudios de eficacia y seguridad, se realizó una búsqueda sistemática en las principales bases de datos, tales como MEDLINE vía PubMed, *Cochrane Library* y en el metabuscador de medicina basada en evidencia *Turning Research Into Practice* (TRIP). Asimismo, se realizó una búsqueda manual en las páginas web de grupos dedicados a la investigación y educación en salud que elaboran guías de práctica clínica: *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH), *Scottish Medicines Consortium* (SMC), *Haute Autorité de Santé* (HAS) y la *Institute for Clinical and Economic Review* (ICER) y el Ministerio de Salud del Perú y (MINSA). Además, se realizó una búsqueda de las guías de las principales sociedades o instituciones especializadas en infectología, tales como *Infectious Diseases Society of America* (IDSA), *European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* (ESCMID), *Australasian Society for Infectious Diseases* (ASID) y la *British Society for Medical Mycology* (BSMM). Adicionalmente, se buscaron ensayos clínicos en desarrollo o que no hayan sido publicados aún en la página web www.clinicaltrials.gov que contengan estudios acerca de la tecnología evaluada, y así disminuir el sesgo de publicación. Finalmente, se consideró extraer información con una estrategia de "bola de nieve" mediante la revisión de las listas de referencias de las revisiones sistemáticas, estudios primarios y revisiones narrativas seleccionadas que sean relevantes para responder a la pregunta PICO.

B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA

Para que la búsqueda de información pueda ser empleada para responder a la pregunta PICO, se utilizaron los siguientes términos relacionados a la población de interés, la intervención, y los tipos de estudio priorizados. Se emplearon términos Mesh² y términos generales de lenguaje libre.

²Los términos Mesh (Medical Subject Headings, en castellano "encabezados de temas médicos") es un vocabulario controlado de términos de la librería nacional de Medicina de los Estados Unidos (NLM, por sus siglas en inglés), los cuales permiten indexar artículos según temas de interés. Por lo tanto, suponen una herramienta fundamental para la búsqueda de artículos publicados.



Población de interés: "Liver Transplantation" (término Mesh), "Liver Graft" (término general), "Candidiasis, Invasive" (término Mesh) y "Candidemia" (término Mesh).

Intervención: "anidulafungin" (término Mesh suplementario), "Eraxis" (término general), "LY-303366" (término general).

Comparador: "caspofungin" (término Mesh suplementario), "Cancidas" (término general), "MK-0991" (término general).

Adicionalmente, se emplearon los filtros correspondientes a metaanálisis, revisiones sistemáticas, ensayos clínicos, guías de práctica clínica y evaluaciones tecnológicas. Dichos términos se conjugaron con operadores booleanos acordes a cada una de las bases de datos elegidas para la búsqueda. Los artículos producto de esta búsqueda fueron luego elegidos manualmente tal y como se presenta en el flujograma en la sección IV. Las estrategias de búsqueda junto con los resultados obtenidos para cada base de datos bibliográfica se describen en las tablas 1 al 6 del Material Suplementario.



C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD Y SELECCIÓN DE ESTUDIOS

En la selección de estudios se priorizaron las revisiones sistemáticas (RS), metaanálisis (MA), ensayos clínicos aleatorizados (ECA) de fase III, evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS) y las guías de práctica clínica (GPC) que permitan responder a la pregunta PICO. Dado que los resultados de la búsqueda sistemática de la literatura no proporcionaron RS, ECA de fase III, ETS ni GPC que hayan evaluado anidulafungina o caspofungina en pacientes PTH, se incluyeron como evidencia indirecta dos ensayos clínicos de un solo brazo y un ECA fase III, los cuales fueron llevados a cabo en pacientes PTH, para ayudar a responder la pregunta PICO.

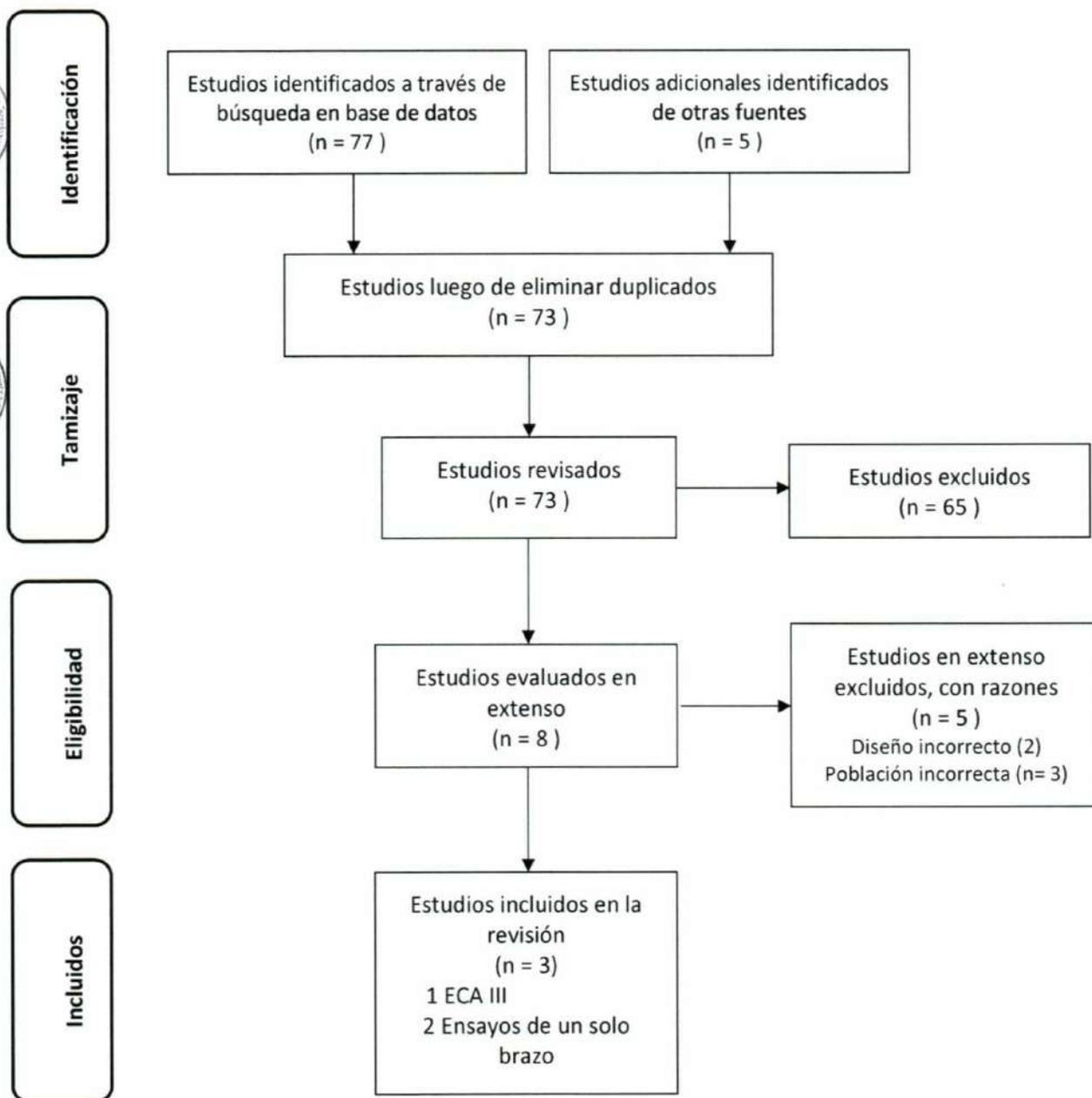
Finalmente, con la estrategia de búsqueda diseñada para PubMed, se generaron alertas semanales vía correo electrónico con el objetivo de identificar estudios publicados luego del 11 de setiembre del 2018.





IV. RESULTADOS

Figura N° 1. Flujoograma de selección de bibliografía encontrada.



Abreviaturas: n=número; ECA III: ensayo clínico aleatorizado de fase III.

A. SINOPSIS DE LOS RESULTADOS DE BÚSQUEDA

En la presente sinopsis se describe la evidencia disponible según el tipo de publicación, siguiendo lo indicado en los criterios de elegibilidad (GPC, ETS, RS, MA y ECA fase III).

Guías de práctica clínica:

No se identificaron GPC relevantes para responder la pregunta PICO.

Publicaciones excluidas de la evaluación de la evidencia:

- Infectious Diseases Society of America (IDSA) – “*Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America*” (Pappas et al. 2016).
- European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) – “*ESCMID guideline for the diagnosis and management of Candida diseases 2012: non-neutropenic adult patients*” (Cornely et al. 2012).

Las GPC mencionadas recomiendan a las equinocandinas como TD/TA de la IC/C en pacientes adultos sin neutropenia con alto riesgo de resistencia a azoles y en pacientes críticos. Sin embargo, las GPC no presentan recomendaciones específicas para los pacientes PTH.

Evaluación de tecnologías sanitarias:

No se identificaron ETS relevantes para responder la pregunta PICO.

Publicaciones excluidas de la evaluación de la evidencia:

- Scottish Medicines Consortium (SMC) – “*Anidulafungin 100mg powder and solvent for concentrate for solution infusion (Ecalta®)*” (SMC 2008).

Esta ETS recomienda anidulafungina con uso restringido dentro del servicio nacional de salud de Escocia para el tratamiento de IC/C en pacientes adultos no neutropénicos, luego de un acuerdo comercial confidencial con el fabricante para hacer el tratamiento costo efectivo. No especifica el uso, ni evalúa el riesgo beneficio en pacientes PTH, comparado con caspofungina.



Ensayos clínicos aleatorizados de fase III:

A la fecha, no existen ECA III que comparen anidulafungina con caspofungina en pacientes PTH con IC/C. Sin embargo, al ampliar la búsqueda bibliográfica, según los criterios de elegibilidad y selección, se incluyó un ECA III a manera de evidencia indirecta.

Ensayos clínicos aleatorizados de fase III incluidos como evidencia indirecta:

- Winston D.J. et al., 2014 – “*Randomized, double-blind trial of anidulafungin versus fluconazole for prophylaxis of invasive fungal infections in high-risk liver transplant recipients*”.



Revisiones sistemáticas o metaanálisis:

No se identificaron RS o MA relevantes para responder la pregunta PICO.

Publicaciones excluidas de la evaluación de la evidencia:

- Mills E. et al., 2009 – “*Antifungal treatment for invasive Candida infections: a mixed treatment comparison meta-analysis*”.
- Wang JL. et al., 2010 – “*Systematic Review and Meta-Analysis of the Tolerability and Hepatotoxicity of Antifungals in Empirical and Definitive Therapy for Invasive Fungal Infection*”.

Éstas RS evaluaron los efectos de diferentes terapias antifúngicas en términos de eficacia y seguridad. Sin embargo, no incluyeron a pacientes PTH, y sólo incluyeron estudios con dosis plenas de caspofungina (50 mg diarios). Por ello, éstas RS no ayudaron a responder la pregunta PICO.

Ensayos clínicos de un solo brazo:

Publicaciones incluidas en la evaluación como evidencia indirecta:

- Sganga G. et al., 2012 – “*Anidulafungin--a new therapeutic option for Candida infections in liver transplantation*”.
- Fortun J. et al., 2009 – “*Prophylaxis with caspofungin for invasive fungal infections in high-risk liver transplant recipients*”.





B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA

i. ENSAYOS CLÍNICOS FASE III

Winston D.J. et al., 2014 – “Randomized, double-blind trial of anidulafungin versus fluconazole for prophylaxis of invasive fungal infections in high-risk liver transplant recipients”

El estudio es un ECA doble ciego fase III financiado por *Pfizer* que comparó anidulafungina vs fluconazol para la profilaxis de IFI³ en pacientes PTH. Se incluyeron a 200 pacientes adultos PTH que presentaron más de un riesgo para IFI⁴. Dado que la población de interés corresponde a los pacientes PTH con IC/C, la población de este estudio no es representativa de la población de la pregunta PICO.



Los pacientes incluidos (100 pacientes en el grupo anidulafungina y 100 en el grupo fluconazol) fueron aleatorizados en una proporción 1:1 a través de aleatorización permutada en bloques según el modelo de enfermedad hepática terminal (MELD) ≥ 30 ⁵ (76 % y 73 % en cada grupo, respectivamente) y según el uso de algún antifúngico en los 30 días previos al trasplante (15 % y 12 % en cada grupo, respectivamente). Se mantuvo el ciego en los pacientes, investigadores y clínicos durante el estudio. Los pacientes recibieron dosis plena de anidulafungina (200 mg de carga y 100 mg diarios) y de fluconazol (400 mg por día, con ajustes según la depuración renal). La duración del tratamiento profiláctico fue de 21 días, pero se podía extender hasta un máximo de 42 días. El comparador fluconazol no corresponde al comparador de interés de la pregunta PICO, el cual es caspofungina.



El desenlace principal del estudio fue la incidencia de IFI probable o probada⁶ dentro de los 90 días PTH. Los desenlaces secundarios fueron la mortalidad a los 90 días PTH y la seguridad (EA). Los desenlaces de interés para el presente dictamen que fueron evaluados

³ Infección fúngica invasiva (IFI) corresponde a las infecciones por hongos oportunistas, que ocurre especialmente en pacientes con algún grado de inmunocompromiso, tales como los pacientes PTH. Las IFI más frecuentes corresponden a las IC/C, pero algunas, como la aspergilosis invasiva, es de alto riesgo ya que la mortalidad alcanza a un 90 % (Fortún et al., 2009).

⁴ Criterios de IFI en pacientes PTH: retrasplante, Trasplante por falla hepática fulminante, uso de corticoesteroides por al menos dos semanas en las cuatro semanas previas al trasplante, hospitalización en UCI por al menos 48 horas, colonización por *Candida* spp. en al menos dos sitios anatómicos en las cuatro semanas previas al trasplante, transfusión de al menos 15 unidades de paquete globular durante el procedimiento, duración de procedimiento mayor a seis horas, reemplazo renal de cualquier tipo en durante o en las siete horas próximas al procedimiento, reoperación en la cavidad intraabdominal.

⁵ La escala MELD es un sistema de puntuación para medir la severidad de la enfermedad hepática crónica que utiliza los valores séricos de bilirrubina, creatinina y el INR para predecir la supervivencia de los pacientes a tres meses. Los pacientes con MELD > 40 y MELD entre 30 a 39 tienen una mortalidad a los 3 meses de 71.3 % y de 52.6 %, respectivamente.

⁶ IFI probable o probada según los criterios de la *European Organization for Research and Treatment of Cancer/Mycoses Study Group*.



en el presente estudio fueron los EA y la mortalidad (dado que no describe la SG) en el grupo anidulafungina. Evaluaron el desenlace primario de eficacia y los desenlaces de seguridad (secundarios) en la población por intención a tratar modificada (ITTm)⁷. La población por ITTm consistió en 98 pacientes en el grupo anidulafungina, y 99 en el grupo fluconazol. Para el desenlace primario (i. e., incidencia de IFI), estimaron el *odds ratio* con el método de Mantel-Haenszel, considerando un nivel de significancia de 0.05. La seguridad y la mortalidad las reportaron con estadísticos descriptivos.



Resultados

De los 200 pacientes aleatorizados, el 75 % tuvo un MELD ≥ 30 , y el 14 % había usado un antifúngico en los 30 días previos. La mediana de duración de tratamiento fue de 21 días, tanto para anidulafungina (rango 5 - 46) como para fluconazol (rango 5 - 43). En total, 36/100 pacientes del grupo fluconazol recibieron menos de 21 días de tratamiento por: 31/100 por alta hospitalaria, 1/100 por muerte temprana, 1/100 por desarrollo de IFI, y 2/100 por discontinuación del tratamiento por decisión del médico tratante. Por otro lado, 42/100 pacientes del grupo anidulafungina recibieron menos de 21 días de tratamiento por: 37/100 por alta hospitalaria, 2/100 por muerte temprana, 2/100 por desarrollo de IFI, y 1/100 por discontinuación del tratamiento por EA serio (i. e. prolongación del intervalo QT).



A continuación, se reportarán los desenlaces de interés del presente dictamen, en la población por ITTm. Con respecto a la población por ITTm cabe mencionar que las modificaciones a la población por ITT rompen la aleatorización y pueden introducir sesgos en los estimados de forma proporcional a la magnitud de la modificación. En este caso, se ha perdido el 1.5 % (3/200) de pacientes aleatorizados, con lo cual la modificación es de pequeña magnitud.

Seguridad

Los autores no reportaron los EA totales, aunque indicaron que no hubo diferencias significativas en ninguna de las pruebas de laboratorio (e. g. función renal y hepática) ni en eventos neurológicos entre los grupos anidulafungina y fluconazol. Ante el reporte incompleto de los resultados, no se conoce las diferencias de los EA totales entre los grupos de tratamiento.

Dentro de los EA serios se encuentra un paciente con prolongación del intervalo QT en el grupo anidulafungina, y ninguno en el grupo fluconazol. Se discontinuó el tratamiento con anidulafungina en un paciente (aquel que presentó el EA serio), y en ninguno del grupo

⁷ Pacientes aleatorizados que no presentaron IFI en el ingreso al estudio, y que recibieron el medicamento por más de 48 horas.



fluconazol. No se reportaron casos de discontinuación de tratamiento por toxicidad hepática en ningún grupo de tratamiento.

De la población total del estudio (población por ITTm), el 13 % (13/98) y 6 % (6/98) de los pacientes del grupo anidulafungina sufrieron pérdida y rechazo del injerto, respectivamente. Un similar panorama se observó en los pacientes que recibieron fluconazol, siendo que el 14 % (14/99) y el 4 % (4/99) de los pacientes sufrieron pérdida y rechazo del injerto, respectivamente. No reportaron diferencias estadísticamente significativas en la proporción de rechazo del injerto entre anidulafungina vs. fluconazol (6 % vs 4 %, $p = 0.51$).

Mortalidad

De los 98 pacientes del grupo anidulafungina, cuatro fallecieron mientras recibían el tratamiento con anidulafungina, y 12 al final del seguimiento (90 días PTH). Las causas de muerte fueron: trombosis/infarto de la arteria hepática ($n=3$), sepsis bacteriana ($n=2$), falla multiorgánica ($n=2$), rechazo del injerto ($n=1$), eventos cardíacos ($n=1$), neumonía ($n=1$), trombo embolismo pulmonar ($n=1$), y hemorragia intracraneal ($n=1$).

De los 99 pacientes del grupo fluconazol, tres fallecieron mientras recibían el tratamiento con fluconazol, y 12 al final del seguimiento (90 días PTH). Las causas de muerte fueron: trombosis/infarto de la arteria hepática ($n=4$), sepsis bacteriana ($n=2$), rechazo del injerto ($n=1$), hepatitis C recurrente ($n=1$), enfermedad de injerto contra huésped ($n=1$), eventos cardíacos ($n=2$), e infarto intestinal ($n=1$).

No se evidenciaron diferencias en el número de muertes entre ambos grupos de tratamiento. Adicionalmente, el Equipo Técnico del IETSI calculó el riesgo relativo (RR) de muerte entre ambos grupos de tratamiento, y evidenció que anidulafungina no aumentó el riesgo de muerte a los 90 días PTH, comparado con fluconazol (RR 1.01, IC95 % 0.47 – 2.13, $p = 0.978$).

Análisis

El presente ECA fase III constituye evidencia indirecta para responder la pregunta PICO. En primer lugar, el estudio incluyó a pacientes PTH con alto riesgo para IFI (sin IC/C establecida), mientras que la población de la pregunta PICO corresponde a los pacientes PTH con necesidad de TD/TA para IC/C. Por ello, la población de este estudio no es representativa de la población de la pregunta PICO. En cuanto al comparador, usaron fluconazol, un medicamento que no está recomendado como primera línea de TD/TA de IC/C en pacientes PTH en EsSalud. Siendo que, el comparador para el contexto de EsSalud corresponde a caspofungina. Sin embargo, este estudio se incluyó como evidencia indirecta porque brinda información sobre los desenlaces de seguridad, hepatotoxicidad y mortalidad correspondiente a anidulafungina.



El ECA fase III presenta ciertas limitaciones metodológicas que es necesario valorar. En primer lugar, el muestreo no fue diseñado con la potencia para evaluar los desenlaces de interés del presente dictamen (EA y mortalidad), ni se mencionan los procedimientos para la valoración de la toxicidad hepática mediante la toma de análisis de laboratorio (no mencionan las enzimas hepáticas evaluadas, ni los días PTH en que fueron obtenidas las muestras). En segundo lugar, el reporte del desenlace de seguridad es incompleta, al no describir ni detallar los EA totales, ni los resultados de las pruebas del perfil hepático. Es más, estos desenlaces de seguridad no aparecen en la página web de *clinicaltrials.gov*⁸. En ese sentido, llama la atención el reporte selectivo de los EA totales, en especial, de los relacionados a hepatotoxicidad. Este reporte selectivo de los EA resta confiabilidad a los resultados, y brinda información limitada con respecto al perfil de seguridad de anidulafungina en los pacientes PTH, ya que no es posible conocer la frecuencia de toxicidad hepática en general, sino únicamente la relacionada a EA serios y detención del tratamiento. Finalmente, todos los autores presentaron conflictos de interés dada su relación financiera con la empresa farmacéutica que produce anidulafungina. Estas limitaciones restan confiabilidad en los resultados del ECA.



A pesar de lo mencionado, se rescata una muy baja frecuencia de EA serios en el grupo de pacientes que recibieron anidulafungina, siendo que se reporta únicamente un caso de EA serio cardiológico en los 100 pacientes bajo el tratamiento mencionado. Adicionalmente, no se reportaron EA serios relacionados a hepatotoxicidad, ni discontinuación del tratamiento por hepatotoxicidad con anidulafungina. Además, indicaron que no hubo diferencias significativas en las pruebas de función hepática. Asimismo, anidulafungina, comparado con fluconazol, no aumentó el riesgo de rechazo de injerto ($p = 0.51$), de mortalidad a los 90 días PTH ($p = 0.978$)⁹, ni de EA serios (sólo un paciente en el grupo anidulafungina y ninguno en el grupo fluconazol).



En conclusión, la información que brinda el ECA con respecto al perfil seguridad de anidulafungina en pacientes PTH es limitada. El ECA muestra únicamente, en relación a la pregunta PICO, que no se presentaron EA serios relacionados a hepatotoxicidad que llevaron a discontinuación del tratamiento en los pacientes PTH que recibieron anidulafungina a dosis plena.

⁸ <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00841971?term=NCT00841971&rank=1>

⁹ Cálculo realizado por el Equipo Técnico del IETSI.

ii. ENSAYOS CLÍNICOS DE ETIQUETA ABIERTA

Sganga G. et al., 2012 – “Anidulafungin--a new therapeutic option for Candida infections in liver transplantation”(Sganga et al., 2012)

Es un ensayo clínico fase IIIb de etiqueta abierta, de un solo brazo de tratamiento, prospectivo, realizado en Italia, financiado por la Universidad Católica de Roma. El estudio incluyó a 13 de un total de 42 pacientes que fueron sometidos a trasplante hepático entre el 2009 al 2010 en dicho centro hospitalario, y que, durante ese periodo, recibieron tratamiento con anidulafungina (muestreo por conveniencia). Tuvo como objetivo analizar la tolerancia y la eficacia clínica y microbiológica de la anidulafungina para tratar (TD/TA y tratamiento empírico) infecciones por *Candida spp.* (i. e. IC/C), en los pacientes PTH. En ese sentido, la población del estudio es representativa de la población de interés del presente dictamen, ya que coincide con la población de la pregunta PICO (pacientes PTH con necesidad de TD/TA de IC/C). Por otro lado, no hicieron un análisis comparativo de anidulafungina con caspofungina, por lo que este estudio corresponde a evidencia indirecta para responder a la pregunta PICO. Los desenlaces de interés para el presente dictamen evaluados en el estudio fueron mortalidad, efectividad clínica y microbiológica, y toxicidad hepática de anidulafungina. No se reportaron otros desenlaces relacionados a la seguridad (EA totales y serios).

Los pacientes PTH incluidos recibieron dosis plenas de anidulafungina (200 mg de carga en el primer día, seguido por 100 mg diarios) según la etiqueta. Es decir, aquellos que recibieron anidulafungina como TD (aquellos que presentaron un cultivo positivo al inicio del estudio) tuvieron una duración de tratamiento de 14 días posterior a un cultivo control negativo. Además, los médicos tratantes podían optar por prescribir fluconazol o voriconazol oral luego de finalizado el tratamiento con anidulafungina (desescalada terapéutica)¹⁰, según el criterio clínico. Se excluyeron pacientes con candidiasis oftálmica¹¹.

Dado el diseño de un solo brazo del estudio, el análisis estadístico fue únicamente de carácter descriptivo.

Resultados

De los 13 pacientes incluidos, cuatro recibieron anidulafungina como tratamiento empírico, seis como TA, y tres como TD. Los pacientes tuvieron una edad media de 48.7 años, y una

¹⁰ La desescalada terapéutica es una estrategia que intenta conseguir un tratamiento empírico adecuado en pacientes de riesgo alto evitando la excesiva utilización de antifúngicos. Es frecuente en el caso de pacientes críticos en quienes es necesario iniciar con una equinocandina como TA o tratamiento empírico, para luego sustituirlo por fluconazol o voriconazol, cuando la identificación o la sensibilidad del aislamiento lo permitan (Zaragoza & Pemán, 2012).

¹¹ Según las guías internacionales, para las endoftalmitis candidiásicas se deben considerar, entre los tratamientos de elección, a la cirugía, fluconazol, voriconazol, o anfotericina B (Pappas et al., 2016).



media de puntaje de APACHE II¹² de 15. Los autores indican que los sitios de infección más frecuentes fueron el dren Kehr (7/13, 53.8 %), sangre (3/13, 23.1 %), y catéter venoso central (2/13, 15.4 %).

Mortalidad

Del total de 13 pacientes PTH incluidos, dos (15.4 %) fallecieron a causa de sepsis severa con falla multiorgánica secundaria a insuficiencia hepática progresiva con abscesos hepáticos.



Efectividad clínica y microbiológica

De los 11 pacientes que sobrevivieron (incluidos los tres pacientes que recibieron anidulafungina como TD), todos (11/13, 84.6 %) tuvieron una resolución completa de la IC/C.

Seguridad

No se reportaron el total de EA y EA serios en la población del estudio.

Toxicidad hepática



Durante el tratamiento con anidulafungina, no se detectaron cambios significativos en los niveles de bilirrubina u otro índice de colestasis o citotoxicidad hepática (fosfatasa alcalina, gamma glutamiltranspeptidasa, transaminasas).

Análisis crítico

El presente estudio representa evidencia indirecta para responder a la pregunta PICO del presente dictamen. Por un lado, la mayoría de pacientes PTH recibieron anidulafungina como TD/TA de IC/C (9/13, 70 %), aunque algunos la recibieron como tratamiento empírico (4/13, 30 %). Por ello, la población del estudio es representativa de la población de la pregunta PICO. Por otra parte, dado que el estudio es de un solo brazo de tratamiento, no permite determinar la eficacia comparativa de anidulafungina con caspofungina para IC/C en pacientes con PTH, que es el objetivo de la presente evaluación. En este sentido, el estudio responde de manera indirecta a la pregunta PICO del dictamen.

¹² APACHE (del inglés *Acute Physiology And Chronic Health Evaluation*) II, es un sistema de puntajes que permite cuantificar la gravedad de la enfermedad a través de 34 variables fisiológicas. Dicha puntuación, que va desde el cero a 67, es un factor predictivo de mortalidad, siendo que, a mayores scores o puntuación, le corresponden enfermedades más severas y un mayor riesgo de muerte (Knaus, Draper, Wagner, & Zimmerman, 1985).



El estudio cuenta con una serie de limitaciones metodológicas. Por un lado, el estudio tuvo un diseño de etiqueta abierta, de un solo brazo de tratamiento, con un muestreo no aleatorizado, y un tamaño de muestra muy pequeño (13 pacientes), por lo cual, los resultados de eficacia (resolución completa de IC/C en 84.6 %, y mortalidad del 15.4 %) son exploratorios y descriptivos, con alto riesgo de sesgo, y, por ende, no se pueden utilizar para la toma de decisiones. Asimismo, no es posible atribuir estos resultados de eficacia sólo al uso de anidulafungina, sino a otros factores que pueden haber intervenido durante el tratamiento de los pacientes PTH con IC/C.



Un similar panorama se observa en los resultados de seguridad. Los autores no reportaron los EA totales ni serios, pero indicaron que no se presentaron alteraciones significativas en las pruebas del perfil hepático, en la población total del estudio. Por ello, los resultados de perfil de seguridad también brindan información limitada dado el pequeño tamaño muestral, al muestreo por conveniencia, y el diseño de etiqueta abierta, lo que corresponde a un bajo nivel de evidencia. Todo ello genera incertidumbre en torno a la eficacia y seguridad de anidulafungina en los pacientes PTH con IC/C.

En conclusión, con la información obtenida del estudio, la eficacia y la seguridad de anidulafungina en la población de la pregunta PICO es aún desconocida. Asimismo, no se puede determinar la eficacia y seguridad comparativa de anidulafungina, frente a caspofungina, en la población de interés del presente dictamen.



Fortun J. et al., 2009 – “Prophylaxis with caspofungin for invasive fungal infections in high-risk liver transplant recipients” (Fortún et al., 2009)

Es un ensayo clínico de etiqueta abierta, prospectivo, multicéntrico, de un solo brazo de tratamiento, llevado a cabo en 10 centros hospitalarios de España, y financiado por *Merck Sharp & Dohme*. Tuvo el objetivo de evaluar la eficacia y seguridad de la caspofungina como profilaxis de IFI en pacientes PTH. Se incluyó un total de 70 pacientes PTH de los centros de estudio que entre los años 2004 al 2007, presentaron alto riesgo para IFI¹³. Dado que la población de interés corresponde a los pacientes PTH con IC/C, la población de este estudio no es representativa de la población de la pregunta PICO. Por otro lado, en vista que no hicieron un análisis comparativo de caspofungina con anidulafungina, este estudio corresponde a evidencia indirecta.

¹³Criterios para mayores de IFI: Retrasplante, necesidad de terapia de reemplazo renal, historia previa de hepatitis fulminante. Criterios menores de IFI: falla renal postoperatoria previa, transfusión de 40 o más unidades globulares intraoperatorio, presencia de coledocoyunostomía, al menos dos sitios con cultivos positivos para *Candida* spp. (nasal, faríngeo o rectal), tanto 48 horas antes como 48 horas después del trasplante hepático, laparotomía en los cinco días PTH.



El desenlace primario de este estudio fue determinar la proporción de pacientes que presentaron IFI, probable o probada, durante los 100 primeros días luego del inicio de terapia con caspofungina; y la ausencia de detención prematura de profilaxis por toxicidad. Además, evaluó como desenlaces secundarios la tasa de IFI en aquellos pacientes que recibieron caspofungina durante al menos 21 días y que completaron el seguimiento de 100 días; y la seguridad de caspofungina en los pacientes PTH. De éstos, se evaluó la seguridad de caspofungina, y en especial, el de toxicidad hepática en los pacientes PTH.



En total, incluyeron a 71 pacientes PTH de los 10 centros hospitalarios que cumplían un criterio mayor y dos criterios menores para desarrollar IFI. Incluyeron a pacientes con DH moderada, pero excluyeron a aquellos con DH severa. Así, al cumplir los criterios de selección, se les inició tratamiento de profilaxis con caspofungina a dosis de etiqueta¹⁴. Luego de iniciado el estudio, los pacientes sin DH o con DH leve en quienes los investigadores consideraban que presentaron toxicidad por caspofungina, se les ajustó la dosis. El tamaño de la muestra se obtuvo para estimar el desenlace primario (i. e., desarrollo de IFI). Los autores evaluaron las variables de interés (i. e., EA y hepatotoxicidad) con estadísticos descriptivos.



En especial, la hepatotoxicidad fue evaluada mediante la proporción de pacientes que desarrollaron EA clínicos o de laboratorio relacionados a toxicidad hepática durante la administración de caspofungina, en los días tres (70 pacientes incluidos en el análisis) y 10 (68 pacientes incluidos en el análisis) de tratamiento, así como a las dos semanas (65 pacientes incluidos en el análisis) de haber terminado el tratamiento, como punto de comparación. Esto para evaluar si la toxicidad hepática se debió a la condición hepática de fondo (i. e. posterior a trasplante hepático) o a la administración de caspofungina. Es decir, si las enzimas hepáticas se presentaban elevadas en una mayor proporción durante el tratamiento con caspofungina que a las dos semanas de haber culminado el tratamiento, se podía atribuir la hepatotoxicidad al antifúngico, y no al estado pos trasplante. Los autores consideraron EA serio relacionado a toxicidad hepática grado III al aumento en más de cinco veces el límite superior normal (LSN) de las enzimas hepáticas (bilirrubina, transaminasas, fosfatasa alcalina, y gamma-glutamiltanspeptidasa), y toxicidad hepática grado IV a una elevación en más de 10 veces el LSN de las mismas.

Resultados

De los 71 pacientes PTH con criterios de alto riesgo para IFI, la mayoría (70.4 %) fueron varones, con una mediana de edad de 52 años (rango 31 – 68). Los pacientes recibieron

¹⁴ Dosis de carga de 70 mg en el día uno, y 50 mg diario como dosis de mantenimiento por 21 días (tratamiento profiláctico). Los pacientes con DH moderada recibieron dosis ajustadas de caspofungina: 70 mg en el día uno, y 35 mg diarios como dosis de mantenimiento por 21 días.

casposfungina luego de una mediana de 5 días (rango 0 – 36) de realizado el trasplante hepático.

A continuación, se reportan los resultados de los desenlaces relevancia clínica contemplados en la pregunta PICO. Entre ellos tenemos mortalidad (ya que no se encontraron datos de SG) y los desenlaces de seguridad (EA). Todos los EA (e. g. mortalidad) fueron evaluados en el total de pacientes incluidos (71 pacientes PTH). Sin embargo, los EA relacionados a hepatotoxicidad fueron evaluados en los pacientes PTH que recibieron casposfungina luego de 3 días de iniciado el tratamiento (total de 70 pacientes PTH), luego de 10 días de iniciado el tratamiento (total de 68 pacientes PTH), y a las dos semanas luego de terminado el tratamiento (65 pacientes PTH).

Mortalidad

Como se mencionó, el estudio no brinda información sobre la eficacia de casposfungina en pacientes PTH con IC/C, sino en pacientes PTH con riesgo de IFI (tratamiento profiláctico). Sin embargo, se incluye la información sobre mortalidad por ser de relevancia como un desenlace relacionado a la seguridad de casposfungina en los pacientes PTH.

Del total de pacientes PTH que recibieron casposfungina como tratamiento profiláctico de IFI al final del estudio (100 días PTH), el 11.3 % (8/71) de los pacientes fallecieron: seis durante el tratamiento con casposfungina, y dos durante el seguimiento. Tres de los pacientes fallecieron por disfunción severa del injerto, uno por hiperkalemia secundaria a insuficiencia renal, uno por trombosis de la arteria hepática, uno por infección por hepatitis C, uno por shock séptico bacteriano, y uno por síndrome de distrés respiratorio del adulto.

Toxicidad hepática

Luego de tres días de iniciado el tratamiento con casposfungina, el 70 % de los pacientes (49/70) desarrollaron toxicidad hepática grado III, y el 30 % restante (21/70), de grado IV. Luego de 10 días de iniciado el tratamiento con casposfungina, el 57 % (39/68) y el 29 % (20/68) de pacientes desarrollaron toxicidad hepática grado III, y grado IV, respectivamente. A las dos semanas de haber terminado el tratamiento con casposfungina (punto de comparación), el 37 % (24/65) y el 15 % (10/65) de los pacientes persistieron con toxicidad hepática grado III y grado IV, respectivamente.

Durante el tratamiento con casposfungina, el medicamento fue detenido de forma definitiva en 18.3 % de pacientes (13/71): seis por toxicidad hepática grado IV, seis por fallecimiento (causas mencionadas anteriormente), y uno por necesidad de administrar ciclosporina como inmunosupresor, el cual tiene interacción con casposfungina.



Además, la administración de caspofungina se detuvo de forma temporal en 15.5 % (11/71) del total de pacientes. Asimismo, el 15.5 % (11/71) del total de pacientes requirieron una disminución de la dosis (de 50 mg a 35 mg, dosis de etiqueta). Se desconoce la proporción de pacientes que continuaron con caspofungina a pesar de presentar toxicidad hepática grado III o IV a dosis plenas o a dosis ajustadas.

Seguridad



No se reportó el total de EA y EA serios que no estuvieron relacionados a toxicidad hepática. Sin embargo, reportaron que, del total de 71 pacientes incluidos, 11 (15.5 %) presentaron rechazo del injerto, y uno (1.4 %) requirió trasplante hepático. Además, 14 pacientes (19.7 %) requirieron ventilación mecánica, y 16 (22.5 %) pacientes requirieron técnicas de reemplazo renal.

Análisis



El presente estudio representa evidencia indirecta para responder a la pregunta PICO. En primer lugar, porque evaluó caspofungina en pacientes PTH como profilaxis para IFI, más no como TD/TA de IC/C. Además, excluyó a los pacientes PTH con DH severa, en quienes se puede esperar que presenten mayores niveles de hepatotoxicidad que los reportados. En consecuencia, la población del estudio no es representativa de la población de la pregunta PICO. Por otro lado, el diseño del estudio no permitió evaluar la eficacia y seguridad comparativa de caspofungina con anidulafungina. En ese sentido, el estudio corresponde a evidencia indirecta, pero sirvió para explorar los EA de caspofungina, en especial la hepatotoxicidad, en pacientes PTH, los cuales son un desenlace relevante de la pregunta PICO.

Se puede observar que todos los pacientes PTH, durante el tratamiento con caspofungina, tuvieron elevaciones en las pruebas de función hepática. Así, alrededor del 30 % de los pacientes PTH tuvieron elevaciones por encima de 10 veces el LSN en uno o más de las enzimas hepáticas, tanto a los tres días como a los 10 días de tratamiento con caspofungina. Como consecuencia, al menos seis pacientes tuvieron que detener el tratamiento por toxicidad hepática grado IV durante el tratamiento con caspofungina. Asimismo, tres pacientes fallecieron por disfunción severa del injerto, aunque se desconoce si se puede atribuir directamente a la acción de la hepatotoxicidad de caspofungina.

Debido a que existe incertidumbre respecto a si la elevación de las enzimas hepáticas se debió a la evolución fisiológica posterior al trasplante hepático o a la administración de caspofungina, el equipo técnico del IETSI calculó el RR de desarrollar toxicidad hepática grado III y grado IV, durante el tercer y décimo día de recibir caspofungina vs, el punto de comparación (i. e. dos semanas de haber culminado el tratamiento). El RR se calculó



considerando el total de pacientes incluidos en la evaluación de hepatotoxicidad, es decir, 70 pacientes en el tercer día de tratamiento, 68 pacientes en el décimo día de tratamiento, y 65 pacientes luego de dos semanas de terminado del tratamiento. Así, los expuestos fueron aquellos que venían recibiendo caspofungina (durante el día tres y diez de tratamiento), y los no expuestos, aquellos pacientes que acudieron a su cita control (dos semanas luego de detener el tratamiento con caspofungina).

Se encontró que para el día tres, caspofungina tuvo un RR de 2.0 (IC95 % 1.4 – 2.9, $p = 0.0001$), y de 2.1 (IC95 % 1.06 – 4.12, $p = 0.032$) para desarrollar toxicidad hepática grado III y IV, respectivamente, en los pacientes PTH expuestos vs los no expuestos.



Para el día 10, caspofungina tuvo un RR de 1.6 (IC95 % 1.1 – 2.3, $p = 0.0137$), y de 2.0 (IC95 % 1.0 – 3.9, $p = 0.047$) para desarrollar toxicidad hepática grado III y IV, respectivamente, en los pacientes PTH expuestos vs los no expuestos.

Por ello, durante el tratamiento con caspofungina (entre el tercer y el décimo día), los pacientes PTH tienen hasta un doble de riesgo de hepatotoxicidad, con resultados estadísticamente significativos. Sin embargo, no se conoce si es factible traducir estos resultados hacia los desenlaces de interés del presente dictamen, y en especial, a la mortalidad y supervivencia del injerto. Esto porque, a pesar de la elevada hepatotoxicidad evidenciada durante el tratamiento con caspofungina, sólo 11 (15.5 %) de los pacientes PTH presentaron rechazo del injerto, seis (8.4 %) presentaron discontinuación del tratamiento por hepatotoxicidad, y ocho (11.3 %) fallecieron al final del estudio. Cabe mencionar que, en vista que se excluyeron a los pacientes PTH con DH severa, se esperaría que éstos pacientes presenten hepatotoxicidad en una mayor proporción que la reportada en este estudio.



En conclusión, los resultados del estudio sugieren que el tratamiento con caspofungina se encuentra asociado a una alta frecuencia de toxicidad hepática en pacientes PTH, generando un perfil de seguridad desfavorable en estos pacientes. En ese sentido, a pesar que no se cuenta con evidencia comparativa en cuanto a la seguridad de caspofungina y anidulafungina, se rescata que los pacientes de la pregunta PICO presentarían un elevado riesgo de hepatotoxicidad durante el tratamiento con caspofungina.

V. DISCUSIÓN



El presente dictamen evaluó la eficacia y seguridad de anidulafungina, en comparación con caspofungina, para el TD/TA de IC/C en pacientes PTH, en términos de SG, eficacia clínica y microbiológica, seguridad y hepatotoxicidad. Para ello, se realizó una búsqueda bibliográfica de la literatura, mediante la cual se encontraron estudios con alto riesgo de sesgo, y de baja calidad, que exploraron de forma indirecta la pregunta PICO. Se identificó un ECA fase III (Winston et al., 2014) que evaluó la eficacia y seguridad de la anidulafungina vs fluconazol como tratamiento profiláctico de IFI en pacientes PTH; un ensayo clínico de un solo brazo (Sganga et al., 2012) que evaluó la eficacia y seguridad de la anidulafungina para el TD/TA y empírico de IC/C en pacientes PTH; y un ensayo clínico de un solo brazo (Fortun et al., 2009) que evaluó la eficacia y seguridad de caspofungina como tratamiento profiláctico de IFI en pacientes PTH. Ninguno de los estudios incluidos evaluó de forma comparativa la eficacia y seguridad de anidulafungina y caspofungina en pacientes PTH, tal como fue solicitado al IETSI.



En cuanto a anidulafungina, los estudios incluidos muestran información limitada en cuanto a la eficacia y seguridad en los pacientes PTH. Así, se incluyó un ensayo clínico que evaluó la eficacia de anidulafungina para el TD/TA y tratamiento empírico de IC/C en pacientes PTH, como evidencia indirecta (Sganga et al., 2012). El estudio contó con una serie de limitaciones, tales como un diseño de etiqueta abierta, con un solo brazo de tratamiento, con un muestreo no aleatorizado y un pequeño tamaño de muestra, por lo cual, los resultados de eficacia y seguridad que muestran son exploratorios. Es más, el reporte de los resultados de seguridad estuvo incompleto, ya que no se mostró el total de EA y EA serios, y sólo indicaron de forma narrativa que no se presentaron alteraciones significativas en las pruebas del perfil hepático en los pacientes PTH durante el tratamiento con anidulafungina. Por ello, con los resultados del estudio, la eficacia, seguridad y hepatotoxicidad de anidulafungina en los pacientes de la pregunta PICO son desconocidos.



El único ECA fase III doble ciego que evaluó anidulafungina y fluconazol a dosis plenas como tratamientos de profilaxis de IFI en pacientes PTH fue incluido como evidencia indirecta para evaluar los EA de anidulafungina en la población de la pregunta PICO (Winston et al., 2014). El estudio brindó información limitada en cuanto a la seguridad de anidulafungina en la población total del estudio, ya que los autores no reportaron el total de EA, y no mencionaron los procedimientos llevados a cabo para la valoración de la hepatotoxicidad, ni los resultados de las pruebas del perfil hepático. Sin embargo, los autores indicaron que no hubo diferencias significativas en EA serios (sólo un paciente con prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma en el grupo anidulafungina), y en las pruebas de función hepática entre ambos grupos de tratamiento (que hayan conllevado a discontinuación del tratamiento) en la población total del estudio. Asimismo, refieren que no se detectaron diferencias estadísticamente significativas en la proporción de rechazo del



injerto ($p = 0.51$), ni en la mortalidad a los 90 días PTH (RR 1.01, IC95 % 0.47 – 2.13, $p = 0.978$)¹⁵. En consecuencia, el ECA muestra únicamente, en relación a la pregunta PICO, que no se presentaron EA serios relacionados a hepatotoxicidad que hayan conllevado a discontinuación del tratamiento en los pacientes PTH que recibieron anidulafungina a dosis plena.



Con respecto a la caspofungina, no existen estudios de eficacia y seguridad comparativa con anidulafungina, para el TD/TA de IC/C en pacientes PTH. Sin embargo, el estudio de etiqueta abierta, de un solo brazo, prospectivo, incluido como evidencia indirecta (Fortún et al., 2009) evaluó la eficacia y seguridad de caspofungina a dosis de etiqueta como profilaxis de IFI en pacientes PTH. Los resultados de los desenlaces de interés para el presente dictamen (i. e. mortalidad, seguridad y hepatotoxicidad) mostraron que todos los pacientes presentaron toxicidad hepática durante el tratamiento con caspofungina, en distintos grados de severidad. La hepatotoxicidad se presentó de grado IV (i. e. elevación de las enzimas hepáticas por encima de 10 veces el LSN) en cerca de la tercera parte del total de pacientes PTH, tanto al tercer (30 % de pacientes PTH) y décimo día (29 % de pacientes PTH) de iniciado el tratamiento con caspofungina.



Para evaluar si la toxicidad se debió al estado fisiológico posterior al trasplante hepático o a la administración de caspofungina, los autores evaluaron las pruebas de función hepática a las dos semanas de haber concluido el tratamiento como punto de comparación. El equipo técnico del IETSI calculó que, durante el tratamiento con caspofungina, se duplicó el riesgo de presentar toxicidad hepática de grado IV al tercer día (RR 2.1, IC95 % 1.06 – 4.12, $p = 0.032$) y al décimo día (RR 2.0, IC95 % 1.0 – 3.9, $p = 0.047$), respecto al punto de comparación, con resultados estadísticamente significativos. Por ello, este análisis sugiere que el tratamiento con caspofungina se encuentra asociado a una alta frecuencia de toxicidad hepática severa en pacientes PTH, generando un perfil de seguridad desfavorable en estos pacientes.

En vista que no se muestran resultados comparativos de seguridad entre caspofungina y anidulafungina, se desconoce si es factible traducir estos resultados de toxicidad hepática hacia los desenlaces de interés del presente dictamen, y en especial, a la mortalidad y supervivencia del injerto. Es decir, a pesar del alto de riesgo de hepatotoxicidad mostrada con la administración de caspofungina, solo el 15.5 % de pacientes presentaron rechazo del injerto, 11.4 % fallecieron al final del estudio, y el 8.4 % discontinuó el tratamiento por la hepatotoxicidad. Por otro lado, cabe resaltar que es estudio excluyó a los pacientes PTH con DH severa. En ese sentido, se esperaría que éstos pacientes presenten hepatotoxicidad en una mayor proporción que los reportados en este estudio. En consecuencia, a partir de la evidencia presentada se puede rescatar que los pacientes de

¹⁵ Cálculo realizado por el Equipo Técnico del IETSI.

la pregunta PICO presentarían un elevado riesgo de hepatotoxicidad durante el tratamiento con caspofungina.



La evidencia científica encontrada a la fecha sobre la eficacia y seguridad de anidulafungina y caspofungina es de baja calidad y con alto riesgo de sesgo, debido principalmente a los diseños de un solo brazo, los tamaños muestrales pequeños, y los reportes incompletos de EA. Además, los estudios incluidos constituyen evidencia indirecta dado que evaluaron principalmente a anidulafungina o caspofungina en pacientes PTH como tratamiento profiláctico, y no los evaluaron como TD/TA de IC/C; y ninguno los comparó ni directa ni indirectamente. Es decir, la eficacia en términos de SG, y eficacia clínica o microbiológica, aún no ha sido evaluada en pacientes PTH en estudios comparativos con anidulafungina y caspofungina. En consecuencia, a la fecha, es desconocido el beneficio neto de anidulafungina, en comparación con caspofungina, en la población de la pregunta PICO. Asimismo, como se mencionó, la evidencia sugiere que anidulafungina sería menos hepatotóxica que caspofungina. dado que en el estudio de anidulafungina vs fluconazol (n = 98), ninguno de los pacientes que recibieron anidulafungina requirió discontinuación del tratamiento por presentar EA serios relacionado a hepatotoxicidad, mientras que en el estudio de caspofungina (n = 71) se detuvo el tratamiento en seis pacientes por hepatotoxicidad de grado IV. Asimismo, la evidencia muestra que caspofungina está asociada a toxicidad hepática en pacientes PTH tratados con dicho fármaco. Ello luego de evidenciar una alta tasa hepatotoxicidad con caspofungina, de grado III en alrededor del 70 % y de grado IV en alrededor del 30 %, tanto a los tres como a los 10 días del tratamiento con dicho antifúngico. Es decir, la evidencia muestra una alta hepatotoxicidad durante el tratamiento con caspofungina en los pacientes de la pregunta PICO.



En resumen, los pacientes PTH con IC/C son pacientes críticos que presentan una alta mortalidad. Por ello, el inicio temprano del tratamiento contra la IC/C juega un papel fundamental para obtener una respuesta eficaz. Asimismo, la presencia de DTI o hepatotoxicidad en los pacientes PTH implicaría un aumento en el riesgo de pérdida del injerto, de mortalidad, y de tiempo de hospitalización. Además, los pacientes PTH utilizan inmunosupresores como parte del tratamiento para la supervivencia del injerto hepático, los cuales están sujetos a interacciones medicamentosas con drogas que tienen el mismo metabolismo. Por último, a diferencia de caspofungina, anidulafungina no presenta metabolismo hepático, sino que se degrada lentamente en el plasma mediante un proceso de biotransformación por peptidasas plasmáticas. En línea con la escasa evidencia identificada y la plausibilidad biológica del uso de anidulafungina, los especialistas en trasplante hepático de EsSalud indican que el objetivo principal del cambio de anidulafungina a caspofungina es disminuir la sobrecarga funcional hepática para así disminuir el riesgo de hepatotoxicidad. Ellos argumentan que alrededor del 30 % de pacientes PTH presentan DTI como parte del estado postrasplante. Adicionalmente, los

especialistas hacen hincapié en que los pacientes que acceden a trasplante hepático en EsSalud tienen puntajes de severidad elevados¹⁶ (es decir, son pacientes muy graves con alto riesgo de muerte); y tanto el receptor como el donante son limítrofes (es decir, los donantes no son los ideales). Todo ello conlleva a que los pacientes PTH de EsSalud tengan un mayor riesgo de comorbilidades en el posoperatorio y por lo tanto es necesario disminuir la sobrecarga funcional hepática para a su vez disminuir el riesgo de hepatotoxicidad; así como para evitar interacciones medicamentosas; en el contexto de una cirugía altamente compleja, que origina altos costos a la institución.



¹⁶ Medidos en el puntaje APACHE II.

VI. CONCLUSIONES

- 
- El presente dictamen preliminar expone la ETS de la eficacia y seguridad de anidulafungina, frente a caspofungina, para el TD/TA de IC/C en pacientes PTH.
 - La IC/C es la cuarta infección hematógena más frecuente en los pacientes de UCI, con una mortalidad de alrededor del 70 % en pacientes PTH. Por otro lado, los pacientes PTH que presentan DTI tienen un mayor riesgo de rechazo del injerto, mortalidad, y mayor tiempo hospitalario, que aquellos que no lo presentan.
 - En el Petitorio Farmacológico de EsSalud se cuenta con caspofungina para el TD/TA de IC/C en pacientes PTH, en la misma línea que las GPC internacionales, las cuales recomiendan a las equinocandinas como la primera línea de tratamiento de las IC/C en aquellos pacientes críticos con alto riesgo de resistencia a azoles.
 - Los especialistas de Trasplante Hepático de EsSalud plantearon que, en vista que caspofungina tiene metabolismo hepático, puede producir hepatotoxicidad, lo que pone en riesgo al injerto y puede ocasionar interacciones medicamentosas. Por ello, propusieron a anidulafungina como medicamento para el TD/TA de IC/C en pacientes PTH, ya que sufre degradación enzimática en el plasma, evitando el metabolismo hepático, y reduciendo así la carga funcional del injerto trasplantado.
 - La búsqueda bibliográfica identificó un ECA fase III y dos ensayos clínicos de un solo brazo de etiqueta abierta que sirvieron de evidencia indirecta para responder la pregunta PICO. Sin embargo, estos estudios presentaron una serie de limitaciones, debido principalmente a los diseños de un solo brazo, muestras no aleatorizadas, tamaños de muestra pequeños, y reportes incompletos de EA.
 - Asimismo, los estudios incluidos no evaluaron de forma comparativa a anidulafungina y caspofungina, por lo que, los resultados obtenidos en todos ellos fueron exploratorios. De esta manera, se desconoce el beneficio clínico neto de anidulafungina sobre caspofungina, en la población de la pregunta PICO. Sin embargo, los resultados mostraron un aumento considerable de hepatotoxicidad con caspofungina en los pacientes PTH
 - No obstante, la escasa evidencia a la fecha y las diferencias en el metabolismo de ambas equinocandinas, sugiere que anidulafungina sería menos hepatotóxico que caspofungina y, podría entonces, implicar una menor carga funcional para el hígado recientemente trasplantado, reduciendo el riesgo de presentar DTI en los pacientes PTH. En línea con ello, los expertos indican que la reducción del riesgo de hepatotoxicidad implicaría reducir el riesgo de pérdida del injerto, de muerte, y de
- 
- 

DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N.º 015-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2019
EFICACIA Y SEGURIDAD DE ANIDULAFUNGINA EN PACIENTES ADULTOS POSTRASPLANTE HEPÁTICO QUE REQUIEREN TRATAMIENTO
DIRIGIDO O ANTICIPADO CONTRA CANDIDIASIS INVASIVA/CANDIDEMIA



prolongación de la estancia hospitalaria. Esto se suma a la plausibilidad biológica de que el uso de anidulafungina implicaría un menor riesgo de hepatotoxicidad al degradarse en el plasma y no presentar metabolismo hepático como caspofungina

- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluaciones de Tecnologías en Salud e Investigación - IETSI, aprueba el uso de anidulafungina para el TD/TA de la IC/C en pacientes PTH, según lo establecido en el Anexo N° 1. La vigencia del presente dictamen preliminar es de un año a partir de la fecha de publicación. Así, la continuación de dicha aprobación estará sujeta a la evaluación de los resultados obtenidos y de nueva evidencia que pueda surgir en el tiempo.



VII. RECOMENDACIONES

Luego de utilizar el producto farmacéutico anidulafungina, los médicos tratantes deben de llevar un registro sistemático de los resultados clínicos y reportar estos resultados al Comité Farmacoterapéutico correspondiente y al IETSI, según lo especificado en la **Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016**. Cada informe debe incorporar la siguiente información:

Desenlaces clínicos a reportar por paciente (según Anexo N° 1)

- Mortalidad
- Efectividad microbiológica
 - a. Hemocultivo
 - b. Marcadores de evidencia indirecta (e. g. galactomanano sérico, pruebas de imágenes, reactantes de fase aguda).
- Efectividad clínica
 - a. Funciones vitales (temperatura, presión arterial, frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria).
- Eventos adversos
- Toxicidad hepática (Perfil hepático).
 - a. Desenlaces relacionados al trasplante hepático (e. g. rechazo del injerto, falla del injerto, retrasplante, etc.).



VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Azanza Perea, J. R. 2016. "[Echinocandins: Applied pharmacology]." *Rev Iberoam Micol* no. 33 (3):140-4. doi: 10.1016/j.riam.2016.02.004.

Chen, S. C., M. A. Slavin, and T. C. Sorrell. 2011. "Echinocandin antifungal drugs in fungal infections: a comparison." *Drugs* no. 71 (1):11-41. doi: 10.2165/11585270-000000000-00000.

Clancy, C. J., and M. H. Nguyen. 2013. "Finding the "missing 50%" of invasive candidiasis: how nonculture diagnostics will improve understanding of disease spectrum and transform patient care." *Clin Infect Dis* no. 56 (9):1284-92. doi: 10.1093/cid/cit006.

Cornely, O. A., M. Bassetti, T. Calandra, J. Garbino, B. J. Kullberg, O. Lortholary, W. Meersseman, M. Akova, M. C. Arendrup, S. Arikian-Akdagli, J. Bille, E. Castagnola, M. Cuenca-Estrella, J. P. Donnelly, A. H. Groll, R. Herbrecht, W. W. Hope, H. E. Jensen, C. Lass-Flörl, G. Petrikos, M. D. Richardson, E. Roilides, P. E. Verweij, C. Viscoli, A. J. Ullmann, and Escmid Fungal Infection Study Group. 2012. "ESCMID* guideline for the diagnosis and management of *Candida* diseases 2012: non-neutropenic adult patients." *Clin Microbiol Infect* no. 18 Suppl 7:19-37. doi: 10.1111/1469-0691.12039.

Del Palacio, A, A Alhambra, and S Cuétara. 2006. "Estrategias de tratamiento: profilaxis, tratamiento empírico, precoz (anticipado) y dirigido de

candidiasis invasora en el enfermo crítico no neutropénico." *Rev Iberoam Micol* no. 23:35-38.

DIGEMID, Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. 2018. *Registro Sanitario de Productos Farmacéuticos - Anidulafungina*. DIGEMID 2014 [cited 13 de setiembre 2018]. Available from http://www.digemid.minsa.gob.pe/Detalle_Prod_Farm.asp?id=EE00708.

EMA, European Medicines Agency. 2018. *Ecalta - Anidulafungin*. EMA 2009 [cited 13 de setiembre 2018]. Available from http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_All_Authorised_presentations/human/000788/WC500020675.pdf.

Estes, K. E., S. R. Penzak, K. A. Calis, and T. J. Walsh. 2009. "Pharmacology and antifungal properties of anidulafungin, a new echinocandin." *Pharmacotherapy* no. 29 (1):17-30. doi: 10.1592/phco.29.1.17.

FDA, Food and Drug Administration. 2018. *Caspofungin acetate for injection, for intravenous use*. FDA 2001 [cited 13 de setiembre 2018]. Available from https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/206110lbl.pdf.

FDA, Food and Drug Administration. 2018. *Eraxis (Anidulafungin) Injection*. FDA 2006 [cited 13 de setiembre 2018]. Available from https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2006/021632_021948_EraxisTOC.cfm.



IETSI, Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación. 2018. *Dictamen preliminar de evaluación de tecnología sanitaria N.º 073-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2016 Eficacia y seguridad del uso de anidulafungina en pacientes no neutropénicos con candidemia y respuesta inadecuada o reacción adversa a fluconazol*. EsSalud 2016 [cited 10 de setiembre 2018]. Available from http://www.essalud.gob.pe/ietsi/pdfs/directivas/DICT_073_SDEPFYOTS_DETS.pdf.

Kett, D. H., E. Azoulay, P. M. Echeverria, J. L. Vincent, and I. C. U. Study Group of Investigators Extended Prevalence of Infection in. 2011. "Candida bloodstream infections in intensive care units: analysis of the extended prevalence of infection in intensive care unit study." *Crit Care Med* no. 39 (4):665-70. doi: 10.1097/CCM.0b013e318206c1ca.

Kollef, M., S. Micek, N. Hampton, J. A. Doherty, and A. Kumar. 2012. "Septic shock attributed to Candida infection: importance of empiric therapy and source control." *Clin Infect Dis* no. 54 (12):1739-46. doi: 10.1093/cid/cis305.

Kullberg, B. J., and M. C. Arendrup. 2015. "Invasive Candidiasis." *N Engl J Med* no. 373 (15):1445-56. doi: 10.1056/NEJMra1315399.

Lockhart, S. R., N. Iqbal, A. A. Cleveland, M. M. Farley, L. H. Harrison, C. B. Bolden, W. Baughman, B. Stein, R. Hollick, B. J. Park, and T. Chiller. 2012. "Species identification and antifungal susceptibility testing of Candida bloodstream isolates from population-based surveillance studies in two U.S. cities from 2008 to 2011." *J Clin Microbiol* no. 50 (11):3435-42. doi: 10.1128/JCM.01283-12.

NCCN, National Comprehensive Cancer Network. 2018. *Head and Neck Cancers* 2018 [cited 27 de agosto 2018]. Available from https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/head-and-neck.pdf.

Pappas, P. G., C. A. Kauffman, D. R. Andes, C. J. Clancy, K. A. Marr, L. Ostrosky-Zeichner, A. C. Reboli, M. G. Schuster, J. A. Vazquez, T. J. Walsh, T. E. Zaoutis, and J. D. Sobel. 2016. "Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America." *Clin Infect Dis* no. 62 (4):e1-50. doi: 10.1093/cid/civ933.

Puig-Asensio, M., B. Padilla, J. Garnacho-Montero, O. Zaragoza, J. M. Aguado, R. Zaragoza, M. Montejo, P. Munoz, I. Ruiz-Camps, M. Cuenca-Estrella, B. Almirante, Candipop Project, Gemicomed Geih, and Reipi. 2014. "Epidemiology and predictive factors for early and late mortality in Candida bloodstream infections: a population-based surveillance in Spain." *Clin Microbiol Infect* no. 20 (4):O245-54. doi: 10.1111/1469-0691.12380.

Rodriguez, L., B. Bustamante, L. Huaroto, C. Agurto, R. Illescas, R. Ramirez, A. Diaz, and J. Hidalgo. 2017. "A multi-centric Study of Candida bloodstream infection in Lima-Callao, Peru: Species distribution, antifungal resistance and clinical outcomes." *PLoS One* no. 12 (4):e0175172. doi: 10.1371/journal.pone.0175172.

Sganga, G., G. Pepe, V. Cozza, E. Nure, M. C. Lirosi, F. Frongillo, U. Grossi, G. Bianco, and S. Agnes. 2012. "Anidulafungin--a new therapeutic option for Candida infections in liver

IX. ANEXOS

Anexo N.° 01: Condiciones de uso

El paciente considerado para recibir anidulafungina debe cumplir con los siguientes criterios (estos criterios deben ser acreditados por el médico tratante* al momento de solicitar la aprobación del medicamento al Comité Farmacoterapéutico correspondiente en cada paciente específico, o en el Anexo N° 7 de la Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016: “Normativa para la Autorización y Uso de Productos Farmacéuticos No incluidos en el Petitorio Farmacológico de EsSalud”):

Diagnóstico / condición de salud	Pacientes adultos postrasplante hepático.
Grupo etario	Mayores de 18 años
Tiempo máximo que el Comité Farmacoterapéutico puede aprobar el uso de del medicamento en cada paciente	Hasta un máximo de 30 días. Requiere la evaluación de Infectología indicando el tiempo de duración del tratamiento según la condición clínica del paciente.
Condición clínica del paciente para ser apto de recibir el medicamento	<ol style="list-style-type: none"> 1. Pacientes postrasplante hepático 2. Necesidad de tratamiento anticipado de candidiasis invasiva o candidemia en el momento peritrasplante, determinado por la presencia de 2 o más de los siguientes criterios: <ol style="list-style-type: none"> a. Transfusión intra o perioperatoria de > 10 paquetes globulares. b. Uso de antibióticos de amplio espectro dentro de las 2 últimas semanas. c. Hemodiálisis. d. Estancia hospitalaria previa en UCI^a > 5 días. e. Derivación bilio–digestiva. f. Trasplante por falla hepática aguda. g. Re-intervención quirúrgica dentro de las 2 semanas post trasplante hepático. h. Retrasplante por cualquier causa (e. g. NFP^b, TAH^c, rechazo severo).



	<p>3. Necesidad de tratamiento anticipado o dirigido para candidiasis invasiva o candidemia con los siguientes criterios:</p> <ol style="list-style-type: none"> Confirmación microbiológica o histológica de candidiasis invasiva o candidemia. Evidencia indirecta de candidiasis invasiva o candidemia. Entre la evidencia indirecta se encuentran los marcadores de laboratorio como aumento en los niveles de galactomanano sérico; pruebas de imágenes indicativa de infección por candidiasis invasiva, reactantes de fase aguda incrementados. Requiere la evaluación diagnóstica por infectología.
<p>Presentar la siguiente información ADICIONAL debidamente documentada en el expediente del paciente de solicitud del medicamento</p>	<ul style="list-style-type: none"> Reporte quirúrgico del trasplante hepático. Reporte de la evidencia (directa o indirecta) de candidiasis invasiva y/o candidemia. Evaluación por infectología por candidiasis invasiva y/o candidemia.
<p>Presentar la siguiente información debidamente documentada al término de la administración del tratamiento y al seguimiento con el Anexo N° 07 de la Directiva N° 003.IETSI-ESSALUD-2016</p>	<ul style="list-style-type: none"> Mortalidad Efectividad microbiológica <ol style="list-style-type: none"> Hemocultivo Marcadores de evidencia indirecta (e. g. galactomanano sérico, pruebas de imágenes, reactantes de fase aguda). Efectividad clínica <ol style="list-style-type: none"> Funciones vitales (temperatura, presión arterial, frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria). Eventos adversos Toxicidad hepática (Perfil hepático). Desenlaces relacionados al trasplante hepático (e. g. rechazo del injerto, falla del injerto, retrasplante, etc.).
<p>Criterios para la suspensión del medicamento</p>	<ul style="list-style-type: none"> Intolerancia, reacción alérgica, sospecha de reacción adversa seria. Falta de eficacia.

* El médico especialista solicitante debe pertenecer a las especialidades de Infectología y/o Medicina Intensiva.

^a UCI: Unidad de Cuidados Intensivos, ^b NFP: Falta de función primaria del injerto, ^c TAH: Trombosis de la arteria hepática.



X. MATERIAL SUPLEMENTARIO

Tabla 1. Estrategia de Búsqueda Bibliográfica en PubMed

Base de datos	PubMed (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/) Fecha de búsqueda: 11 de setiembre del 2018.	Resultados
Estrategia	#1 Search (Liver Transplantation[tiab] OR Transplantation, Liver[tiab] OR Liver Transplantations[tiab] OR Hepatic Transplantation[tiab] OR Liver Graft*[tiab] OR liver transplant* [tiab])	55985
	#2 Search (Candidiasis[tiab] OR Moniliasis[tiab] OR Candidemia [tiab] OR Candidiases, Invasive[tiab] OR Candidiasis, Invasive[tiab] OR Invasive Candidiasis[tiab] OR Candidemia[tiab] OR Candidiases, Invasive OR Invasive Candidiases OR Invasive Candidiasis OR Candidiasis, Invasive [Mesh] OR Candidemias OR Candidemia [Mesh] OR Candidemia OR Candidemia [tiab])	19023
	#3 Search (anidulafungin [Supplementary Concept] OR anidulafungin [tiab] OR Eraxis OR LY 303366 OR LY303366 OR LY-303366 OR Eraxis OR LY 303366 OR LY303366 OR LY-3 OR anidulafungin [mesh])	912
	#4 Search (caspofungin [Supplementary Concept] OR caspofungin [tiab] OR MK 0991 [tiab] OR Caspofungin MSD [tiab] OR caspofungin acetate [tiab] OR L 743,872 [tiab] OR L-743872 [tiab] OR MK 0991 OR MK-0991 OR L 743,872 OR L-743,872 OR L-743872 OR L 743872 OR Cancidas OR Caspofungin MSD OR caspofungin acetate OR caspofungin [mesh])	2689
	#5 #3 OR #4	3139
Estrategia inicial	#6 #1 AND #2 AND #5	13
Estrategia final ampliada	#7 #1 AND #5	43



Tabla 2. Estrategia de Búsqueda Bibliográfica en Cochrane Library

Base de datos	Central Cochrane (https://www.cochranelibrary.com/advanced-search) Fecha de búsqueda: 11 de setiembre del 2018.		Resultados
Estrategia	#1	Liver Transplantation OR Transplantation, Liver OR Liver Transplantations OR Hepatic Transplantation OR Liver Graft* OR liver transplant*	5573
	#2	Candidiasis OR Moniliasis OR Candidemia OR Candidiasis, Invasive OR Candidiasis, Invasive OR Invasive Candidiasis OR Candidemia OR Candidiasis, Invasive OR Invasive Candidiasis OR Invasive Candidiasis OR Candidemias OR Candidemia OR Candidemia	2020
	#3	anidulafungin OR Eraxis OR LY 303366 OR LY303366 OR LY-303366 OR Eraxis OR LY 303366 OR LY303366 OR LY-3 OR anidulafungin	60
	#4	casprofungin OR MK 0991 OR Casprofungin MSD OR casprofungin acetate OR L 743,872 OR L-743872 OR MK 0991 OR MK-0991 OR L 743,872 OR L-743,872 OR L-743872 OR L 743872 OR Cancidas OR Casprofungin MSD OR casprofungin acetate OR casprofungin	151
	#5	#3 OR #4	186
Estrategia inicial	#6	#1AND #2 AND #5	13
Estrategia final ampliada	#7	#1 AND #5	22

Tabla 3. Estrategia de Búsqueda Bibliográfica en LILACS

Base de datos	LILACS (https://www.pesquisa.bvsalud.org/portal) Fecha de búsqueda: 11 de setiembre del 2018.		Resultados
Estrategia	#1	(anidulafungina OR casprofungina)	2911
	#2	(Liver Graft* OR liver transplant*)	99362
	#3	#1 AND #2	70
	#4	#3 AND (db:("IBECS" OR "LILACS"))	3

Tabla 4. Estrategia de Búsqueda Bibliográfica en TRIP

Base de datos	TRIP Database (https://www.tripdatabase.com/) Fecha de búsqueda: 11 de setiembre del 2018	Resultados
Estrategia	#1 (Liver Graft* OR liver transplant*)(anidulafungin)(caspofungin)	37
	#2 (Liver Graft* OR liver transplant*)(anidulafungin)(caspofungin) by systematic review	1
	#3 (Liver Graft* OR liver transplant*)(anidulafungin)(caspofungin) by guidelines	3

Tabla 5. Estrategia de Búsqueda Bibliográfica en el portal web clinicaltrials.gov

Base de datos	Clinicaltrials.gov (https://clinicaltrials.gov/ct2/search) Fecha de búsqueda: 23 de agosto del 2018.	Resultados
Estrategia	#1 (anidulafungin OR caspofungin) AND (Liver Graft* OR liver transplant*)	5

