



PERÚ

Ministerio  
de Salud

Viceministerio  
de Salud Pública

Dirección General  
de Medicamentos,  
Insumos y Drogas

# EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA

REVISIÓN RÁPIDA N° 11-2021

## Anidulafungina 100 mg inyectable intravenoso

EN PACIENTES ADULTOS POSTRASPLANTE HEPÁTICO QUE  
REQUIEREN TRATAMIENTO DIRIGIDO O ANTICIPADO CONTRA  
CANDIDIASIS INVASIVA O CANDIDEMIA

(Proceso de actualización del Petitorio Nacional Único de  
Medicamentos Esenciales-PNUME)

Lima, Enero de 2021

*Dirección de Farmacovigilancia, Acceso y Uso - **DFAU***

*Unidad funcional de uso racional de medicamentos - **UFURM***



### **Directorio:**

Carmen Teresa Ponce Fernandez  
Directora General de la Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas DIGEMID

Maruja Crisante Núñez  
Director Ejecutivo de la Dirección de Farmacovigilancia, Acceso y Uso - DFAU

Jenner Iván Solís Ricra  
Jefe de la Unidad Funcional de Uso Racional de Medicamentos – UFURM

### **Equipo Técnico Decisor - PNUME:**

Representantes de la Dirección General de Intervenciones Estratégicas en Salud Pública (DGIESP), el Seguro Integral de Salud (SIS), el Seguro Social de Salud (ESSALUD), de la Superintendencia Nacional de Salud (SUSALUD), del Ministerio de Defensa (MINDEF), del Ministerio del Interior (MININTER) y la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID).

### **Equipo Técnico Facilitador:**

Área de Selección y Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

### **Fuente de financiación:**

Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas-MINSA, en el marco del Plan Operativo Institucional del Pliego 011-Ministerio de Salud.

### **Conflicto de intereses:**

Los participantes en la elaboración de este documento declaran, que no existe ningún conflicto de interés invalidante de tipo financiero, intelectual, de pertenencia o familiar que afecte el desarrollo de la evaluación de la tecnología.

### **Citación:**

Este documento deberá citarse de la siguiente manera:

DIGEMID-MINSA. Anidulafungina 100 mg inyectable intravenoso para el tratamiento de pacientes adultos postrasplante hepático que requieren tratamiento dirigido o anticipado contra candidiasis invasiva o candidemia. Evaluación de tecnología sanitaria. Revisión rápida N° 11-2021. Lima, Perú. Enero de 2021.

### **Correspondencia:**

Para enviar sus comentarios sobre esta evaluación, escriba a: [eurm.digemid@minsa.gob.pe](mailto:eurm.digemid@minsa.gob.pe)

Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas – DIGEMID  
Dirección de Farmacovigilancia, Acceso y Uso-DFAU  
Av. Parque de las Leyendas N°240.  
Torre B Of. 803 - Urbanización Pando  
San Miguel. Lima 32, Perú  
[www.digemid.minsa.gob.pe](http://www.digemid.minsa.gob.pe)



## TABLA DE CONTENIDO

<b>I. ANTECEDENTES</b>	<b>3</b>
<b>II. DATOS DE LA SOLICITUD</b>	<b>3</b>
<b>III. DATOS DEL MEDICAMENTO</b>	<b>3</b>
<b>IV. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN</b>	<b>3</b>
<b>a. PREGUNTA CLÍNICA</b>	<b>3</b>
<b>b. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN</b>	<b>4</b>
<b>V. INFORMACIÓN QUE SOPORTE LA RELEVANCIA PARA LA SALUD PÚBLICA</b>	<b>5</b>
<b>5.1. EVALUACIÓN CLÍNICA</b>	<b>5</b>
<b>5.2. EPIDEMIOLOGÍA</b>	<b>5</b>
<b>5.3 COMPLICACIONES INFECCIOSAS EN EL TRASPLANTE HEPÁTICO</b>	<b>8</b>
<b>VI. DESCRIPCIÓN DEL MEDICAMENTO</b>	<b>8</b>
<b>a. FARMACODINAMIA</b>	<b>8</b>
<b>b. FARMACOCINÉTICA</b>	<b>9</b>
<b>c. POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN</b>	<b>10</b>
<b>VII. TRATAMIENTO</b>	<b>10</b>
<b>a. SUMARIOS</b>	<b>10</b>
<b>b. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA</b>	<b>17</b>
<b>c. EVALUACIONES DE TECNOLOGÍA SANITARIA</b>	<b>20</b>
<b>VIII. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN EFICACIA/EFFECTIVIDAD</b>	<b>20</b>
<b>a. META-ANÁLISIS/REVISIONES SISTEMÁTICAS</b>	<b>20</b>
<b>b. ENSAYOS CLÍNICOS</b>	<b>23</b>
<b>IX. RESUMEN DE LA EVIDENCIA EN SEGURIDAD</b>	<b>24</b>
<b>a. META-ANÁLISIS/REVISIONES SISTEMÁTICAS</b>	<b>24</b>
<b>b. REPORTES DE REACCIONES ADVERSAS</b>	<b>25</b>
<b>X. RESUMEN DE DISPONIBILIDAD</b>	<b>27</b>



<b>XI. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA DE COSTOS</b>	27
<b>XII. RESUMEN DEL ESTATUS REGULATORIO</b>	28
<b>a. AGENCIAS REGULADORAS</b>	28
<b>b. LISTA MODELO DE MEDICAMENTOS ESENCIALES DE LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD</b>	29
<b>XIII. RESUMEN DE LOS ASPECTOS MÁS SIGNIFICATIVOS</b>	29
<b>XIV. CONCLUSIÓN</b>	30



## I. ANTECEDENTES

El Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI) – EsSalud solicitó la inclusión de Anidulafungina 100 mg inyectable intravenoso al PNUME, para el tratamiento de pacientes adultos postrasplante hepático que requieren tratamiento dirigido o anticipado contra candidiasis invasiva o candidemia, considerando la evidencia disponible actualmente.

## II. DATOS DE LA SOLICITUD

<b>Medicamento solicitado:</b>	Anidulafungina 100 mg inyectable endovenoso
<b>Indicación específica:</b>	Paciente adulto postrasplante hepático que requieren tratamiento dirigido o anticipado contra candidiasis invasiva o candidemia
<b>Institución que lo solicita:</b>	Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI) – EsSalud
<b>Número de casos anuales:</b>	76

## III. DATOS DEL MEDICAMENTO

<b>Denominación Común Internacional:</b>	Anidulofungina 100 mg
<b>Formulación propuesta</b>	Anidulofungina 100 mg polvo para solución inyectable intravenosa
<b>Verificación de Registro Sanitario<sup>1</sup>:</b>	01 registro sanitario vigente
<b>Alternativas en el PNUME<sup>2</sup>:</b>	Amfotericina B (como deoxicolato sódico) 50 mg INY

## IV. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN

### a. PREGUNTA CLÍNICA

¿La anidulafungina 100 mg inyectable endovenoso para el tratamiento de pacientes adultos postrasplante hepático que requieren tratamiento dirigido o anticipado contra candidiasis invasiva o candidemia, será más eficaz y seguro en comparación de amfotericina B deoxicolato?

<sup>1</sup> Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas del Ministerio de Salud. Registro de Productos Farmacéuticos [Internet]. 2019 [cited Ene 2021]. Available from: <http://www.digemid.minsa.gob.pe/ProductosFarmaceuticos/principal/pages/Default.aspx>

<sup>2</sup> Ministerio de Salud. Resolución Ministerial N° 1361-2018-MINSA. Documento Técnico: "Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales para el Sector Salud" Perú 2018 [Internet]. Lima: Ministerio de Salud; 2018 [cited Ene 2021]. Available from: [http://www.digemid.minsa.gob.pe/UpLoad/UpLoaded/PDF/Normatividad/2018/RM\\_1361-2018.pdf](http://www.digemid.minsa.gob.pe/UpLoad/UpLoaded/PDF/Normatividad/2018/RM_1361-2018.pdf)

Descripción de la pregunta:

<b>P</b>	Pacientes adultos postrasplante hepático que requieren tratamiento dirigido o anticipado contra candidiasis invasiva o candidemia
<b>I</b>	Anidulafungina 100 mg inyectable intravenoso
<b>C</b>	Amfotericina B (como deoxicolato sódico) 50 mg INY
<b>O</b>	Eficacia: sobrevida global, negativización del cultivo, mejora clínica (Apache-Karnofsky) Seguridad: Eventos adversos

## b. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN

### Tipos de estudios:

La estrategia de búsqueda sistemática de información científica para el desarrollo del presente informe se realizó siguiendo las recomendaciones de la pirámide jerárquica de la evidencia propuesta por Haynes<sup>3</sup> y se consideró principalmente los siguientes estudios:

- Sumarios y guías de práctica clínica.
- Revisiones sistemáticas y/o meta-análisis.
- Ensayos clínicos

### Fuentes de información:

- De acceso libre
  - Bases de datos: Pubmed/Medline, The Cochrane Library, University of York Centre for Reviews and Dissemination (CDR) The International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INHATA), GENESIS, TripDataBase, SISMED, Observatorio Peruano de Productos Farmacéuticos.
  - Páginas web de la Organización Mundial de la Salud, Organización Panamericana de la Salud, Agencias Reguladoras de Países de Alta Vigilancia Sanitaria, NICE, y otras páginas (agencias HTA o revistas médicas).
- Bases de datos de acceso institucional del Centro Nacional de Documentación e Información de Medicamentos (CENADIM-DIGEMID): UpToDate, DynaMed, BMJ BestPractice.

La búsqueda sistemática se limitó a estudios publicados en los últimos 10 años, y a estudios en idiomas inglés y español.

### Términos de Búsqueda

Considerando la pregunta PICO se construyó una estrategia de búsqueda en las bases de datos, restringido a los idiomas inglés, español, y limitado a estudios publicados principalmente en los últimos 10 años.

Las publicaciones excluidas fueron aquellas que luego de leer el título y el resumen no se enfocaban en la pregunta PICO. Luego, se eliminaron publicaciones duplicadas entre bases. La estrategia de búsqueda se describe en el anexo N° 1.

<sup>3</sup> DiCenso A, Bayley L, Haynes B. Accessing pre-appraised evidence: Fine-tuning the 5S model into a 6S model. Evid Based Nurs [Internet]. 2009 [cited 2020 Jun 4];12(4):99–101. Available from: <https://ebn.bmj.com/content/12/4/99.2>

## V. INFORMACIÓN QUE SOPORTE LA RELEVANCIA PARA LA SALUD PÚBLICA<sup>4</sup>

Candidemia se refiere a la presencia de especies de *Candida* en la sangre; la candida en un hemocultivo nunca debe considerarse un contaminante y debe impulsar la evaluación de una infección metastásica. La candidiasis invasiva se refiere a la infección sistémica por *Candida*, en presencia o ausencia de candidemia; los ejemplos incluyen infección osteoarticular y candidiasis hepatoesplénica. La candidemia es la manifestación más común de candidiasis invasiva.

### 5.1. EVALUACIÓN CLÍNICA

Los pacientes con candidemia deben someterse a una evaluación de infección metastásica; las manifestaciones de la enfermedad incluyen endoftalmítis, endocarditis, afectación osteoarticular y otras. Todos los pacientes con candidemia deben someterse a un examen oftalmológico por parte de un oftalmólogo para evaluar si hay endoftalmítis, en presencia o ausencia de síntomas oculares.

Debe sospecharse endocarditis infecciosa (EI) en pacientes no neutropénicos con hemocultivos persistentemente positivos (con o sin estigmas físicos de EI), especialmente en el contexto de condiciones predisponentes como EI previa o uso de drogas inyectables (UDI). En tales casos, se debe realizar una ecocardiografía. En un estudio de 20 pacientes con EI por *Candida*, el 65% tenía antecedentes de UDI y el 55% había tenido un episodio previo de EI bacteriana. Entre los pacientes neutropénicos, la EI es poco común; estos pacientes suelen tener cultivos positivos de origen gastrointestinal y, por lo general, tienen un riesgo bajo de endocarditis en el contexto de trombocitopenia relativa.

Con poca frecuencia, los abscesos hepáticos y esplénicos pueden ocurrir como una complicación secundaria de la candidemia y deben considerarse en personas con síntomas abdominales, anomalías de las enzimas hepáticas y / o fiebre persistente; en tales casos, se debe realizar una tomografía computarizada del abdomen. La candidiasis hepatoesplénica (candidiasis crónica diseminada) es un síndrome distinto que se reconoce típicamente después del injerto de neutrófilos en pacientes neutropénicos; ocurre en el contexto de la ruptura de la integridad del tracto gastrointestinal con invasión portal asociada, y generalmente se manifiesta sin candidemia.

### 5.2. EPIDEMIOLOGÍA

#### ***Prevalencia de especies de Candida***<sup>5</sup>

*C. albicans* es la causa más común de candidemia; sin embargo, el aislamiento de especies de *Candida* no *albicans* ha aumentado en las últimas décadas. En un estudio de vigilancia multicéntrico realizado en los Estados Unidos entre 2004 y 2008, el 54% de los aislados del torrente sanguíneo de 2019 representaron *Candida spp* no *albicans* y el 46% representó *C. albicans*. *C. glabrata* fue responsable del 26% de todos los casos de candidemia, seguida de *C. parapsilosis* (16%), *C. tropicalis* (8%) y *C. krusei* (3%). Otros estudios han mostrado un orden de frecuencia similar, aunque la incidencia de cada especie varía en diferentes poblaciones de pacientes y regiones geográficas. Por ejemplo, en América Latina, las especies más comunes que causan infecciones del torrente sanguíneo después de *C. albicans* son *C. parapsilosis* y *C. tropicalis*, y *C. glabrata* se aísla con mucha menos frecuencia.

<sup>4</sup> Kauffman C. Management of candidemia and invasive candidiasis in adults [Internet]. UpToDate. 2021 [cited 2021 Feb 9]. Available from: <https://www.uptodate.com>

<sup>5</sup> Kauffman CA. Epidemiology and pathogenesis of candidemia in adults [Internet]. 2021 [cited 2021 Feb 14]. Available from: <https://www.uptodate.com>

Es importante conocer la prevalencia de las especies de *Candida* no albicans porque la susceptibilidad a los agentes antifúngicos varía entre las especies. Por ejemplo, todos los aislados de *C. krusei* son resistentes al fluconazol y una proporción cada vez mayor de *C. glabrata* son resistentes al fluconazol. Además, se ha encontrado resistencia al fluconazol en una pequeña proporción de aislados de *C. albicans*, *C. parapsilosis* y *C. tropicalis*. La resistencia a la equinocandina entre los aislados de *C. glabrata* se ha informado con una frecuencia cada vez mayor en algunos centros médicos, pero no se ha observado universalmente.

Se postula que la tendencia hacia un mayor aislamiento de especies de *Candida* no albicans está relacionada con la presión selectiva asociada con el uso de fluconazol, y algunos estudios proporcionan pruebas sólidas de esta asociación. Además del uso de azoles, hay otros factores, como el uso de equinocandina, la geografía, la edad y quizás otros problemas, que contribuyen a estas tendencias.

### *Factores de Riesgo*

Los pacientes con mayor riesgo de desarrollar candidemia incluyen aquellos que reciben cuidados intensivos y aquellos que están inmunodeprimidos. En algunas áreas de los Estados Unidos, se han observado tasas crecientes de candidemia entre las personas que se inyectan drogas.

### *Cuidados Intensivos*

Los pacientes en las UCI representan el mayor número de episodios de candidemia en la mayoría de los hospitales. Las unidades quirúrgicas, especialmente las que atienden a pacientes con traumatismos y quemaduras, y las unidades neonatales tienen las tasas más altas de infecciones por *Candida*. Además de los riesgos asociados con la edad extrema y los traumatismos o quemaduras, otros factores incluyen:

- Catéteres venosos centrales
- Nutrición parenteral total
- Antibióticos de amplio espectro
- Puntajes altos de APACHE
- Insuficiencia renal aguda, especialmente si requiere hemodiálisis
- Cirugía previa, particularmente cirugía abdominal
- Perforaciones del tracto gastrointestinal y fugas anastomóticas

En un estudio entre pacientes de UCI en Europa, América del Norte, América Latina y Asia, *C. albicans* fue más común (70%) que las especies no albicans; sin embargo, esto varió según la región geográfica, y América Latina mostró una mayor proporción de aislamientos no albicans.

### *Inmunosupresión*

Los pacientes inmunodeprimidos tienen un riesgo especial de candidemia. Los grupos de alto riesgo incluyen:

- Aquellos con neoplasias hematológicas
- Receptores de trasplantes de órganos sólidos o células hematopoyéticas
- Aquellos a los que se les administraron agentes quimioterapéuticos, especialmente aquellos asociados con daño extenso de la mucosa gastrointestinal

La neutropenia es común en estos entornos y la mayoría de los receptores de trasplantes también reciben glucocorticoides. Otros factores de riesgo incluyen antibióticos de amplio espectro y catéteres venosos centrales. Sin embargo, debido al uso frecuente de profilaxis con azol o equinocandina en pacientes con neutropenia relacionada con la quimioterapia y

después de un trasplante de células hematopoyéticas, la candidemia se ha vuelto menos común en estas poblaciones.

La proporción de Candida infecciones causadas por Candida no albicans ha ido en aumento en algunos centros médicos en pacientes con neoplasias hematológicas en comparación con la población general. En un estudio retrospectivo de 635 pacientes con candidemia en un centro oncológico de 1993 a 2003, *C. glabrata* y *C. krusei* fueron las causas más comunes de candidemia, representando 31 y 24% de los episodios en pacientes con neoplasias hematológicas. Sin embargo, en los receptores de trasplantes de órganos sólidos, solo el 18 y el 2% fueron causados por estas especies, respectivamente.

### **Carga de infecciones fúngicas severas en américa latina<sup>6</sup>**

Las infecciones de la sangre causadas por Candida son relativamente frecuentes y de las más letales. Los pacientes en riesgo incluyen prematuros, adultos y niños en terapia intensiva, diabéticos, pacientes con disfunción renal, en nutrición parenteral total, tras cirugía mayor o pancreatitis y tras la recepción de múltiples clases de antibióticos.

Varias especies de Candida están implicadas, algunas de las cuales son resistentes a fluconazol y, menos comúnmente, a equinocandinas. El nuevo patógeno, *Candida auris*, tiene tendencia a provocar brotes (como en Venezuela) (Calvo, 2016) y puede ser multiresistente. En algunos países, un pequeño número de estudios epidemiológicos ha definido la incidencia anual. Estos incluyen: Brasil, 14,9/100.000 (Giacomazzi, 2016), Colombia, 1,8/100.000 (Alvarez-Moreno, 2018), Ecuador, 0,9/1.000 ingresos (Zurita, 2017), Uruguay, 0,75–1,64/1.000 ingresos (Macedo-Viñas, 2018) y Venezuela, 16/100.000 (Dolande, 2017). Usando estas estimaciones y cifras de incidencia anuales de 5/100.000 (baja), 10/100.000 (media) y 15/100.000 (alta), se han estimado los casos de candidemia por año por país.

Incidencia anual estimada por país de candidemia y candidiasis invasora, con estimaciones bajas, medias y altas

País	Población 2017*	Estimación baja			Estimación media			Estimación alta		
		Tasa 100,000	Candidemia total	Candidiasis invasora	Tasa 100,000	Candidemia total	Candidiasis invasora	Tasa 100,000	Candidemia total	Candidiasis invasora
Argentina	44,27	5	2.214	5.534	10	4.427	10.625	15	6.641	16.601
Bolivia	11,05	5	553	1.381	10	1.105	2.652	15	1.658	4.144
Brasil	209,30	14,9	31.186	77.964	14,9	31.186	74.846	14,9	31.186	77.964
Chile	18,05	5	903	2.256	10	1.805	4.332	15	2.708	6.769
Colombia	49,07	12,8	6.281	15.702	12,8	6.281	15.074	12,8	6.281	15.702
Costa Rica	4,91	5	245	613	10	491	1.177	15	736	1.840
Cuba	11,48	5	574	1.435	10	1.148	2.755	15	1.722	4.305
República Dominicana	10,77	5	539	1.346	10	1.077	2.585	15	1.616	4.039
Ecuador	16,62	6,2	1.030	2.576	6,2	1.030	2.473	6,2	1.030	2.576
El Salvador	6,38	5	319	797	10	638	1.531	15	957	2.392
Guatemala	16,91	5	846	2.114	10	1.691	4.058	15	2.537	6.341
Honduras	9,27	5	463	1.158	10	927	2.224	15	1.390	3.474
México	129,20	5	6.460	16.150	10	12.920	31.008	15	19.380	48.450
Nicaragua	6,22	5	311	777	10	622	1.492	15	933	2.332
Panamá	4,10	5	205	512	10	410	984	15	615	1.537
Paraguay	6,81	5	341	851	10	681	1.635	15	1.022	2.554
Perú	32,17	5	1.609	4.021	10	3.217	7.721	15	4.826	12.064
Uruguay	3,46	16,4	567	1.417	16,4	567	1.361	16,4	567	1.417
Venezuela	31,98	16	5.117	12.792	16	5.117	12.280	16	5.117	12.792
<b>Total</b>	<b>622,00</b>		<b>59.760</b>	<b>149.399</b>		<b>75.339</b>	<b>180.813</b>		<b>90.917</b>	<b>227.293</b>

<sup>6</sup> Global Action Fund for Fungal Infection. Carga de infecciones fúngicas graves en América Latina. Apéndice 1. IV Encuentro del Foro Global de Infección Fúngica. Lima-Perú 2019 [Internet]. 2019 [cited 2021 Mar 23]. Available from: <https://gaffdocuments.s3.eu-west-2.amazonaws.com/GFIF+4+Appendix+1+ES+V13.pdf>

## 5.3 COMPLICACIONES INFECCIOSAS EN EL TRASPLANTE HEPÁTICO<sup>7</sup>

### *Infección por hongos*

Candida es la infección por hongos predominante que se encuentra después del trasplante de hígado, con un cambio hacia la infección debida a *Candida spp* no albicans. Las infecciones por Candida y Aspergillus ocurren en pacientes con ciertos factores de riesgo, que se analizan a continuación.

Las directrices de la AST para la candidiasis de 2019 recomiendan la profilaxis de Candida para los receptores adultos de trasplante de hígado con uno o más de los siguientes factores de riesgo:

- Operación prolongada o repetida
- Retrasplante
- Insuficiencia renal que requiere diálisis.
- Elevada necesidad de transfusión (es decir, transfusión de  $\geq 40$  unidades de productos sanguíneos celulares, incluidas plaquetas, concentrado de glóbulos rojos y autotransfusión)
- Coledocoyeyunostomía
- Colonización por cándida durante el período perioperatorio

## VI. DESCRIPCIÓN DEL MEDICAMENTO

Anidulafungina es un lipopéptido semisintético sintetizado a partir del producto de fermentación de *Aspergillus nidulans*. La anidulafungina es una equinocandina, una clase de fármaco antimicótico que inhibe la síntesis de 1,3- $\beta$ -D-glucano, un componente esencial de las paredes celulares de los hongos<sup>8</sup>.

Código ATC<sup>9</sup>: J02AX06 – Antimicóticos de uso sistémico, otros antimicóticos para uso sistémico

### a. FARMACODINAMIA<sup>10</sup>

#### **Mecanismo de acción**

Anidulafungina es una equinocandina semisintética, un lipopéptido obtenido a partir de un producto de fermentación de *Aspergillus nidulans*. Anidulafungina inhibe selectivamente la 1,3- $\beta$ -D glucanosintetasa, una enzima presente en las células fúngicas, pero no en las células de mamíferos. El resultado es la inhibición de la formación del 1,3- $\beta$ -D glucano, un componente esencial de la pared celular fúngica. Anidulafungina ha demostrado actividad fungicida frente a especies de *Candida* y actividad frente a las regiones de crecimiento celular activo de la hifa de *Aspergillus fumigatus*.

#### **Actividad in vitro**

Anidulafungina presenta actividad in vitro frente a *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C.*

<sup>7</sup> Clark NM, Cotler SJ. Infectious complications in liver transplantation [Internet]. 2021 [cited 2021 Feb 17]. Available from: <https://www.uptodate.com>

<sup>8</sup> U.S. Food and Drug Administration (FDA). Pfyzer Inc. ERAXIS (anidulafungin) [Internet]. 2006 [cited 2021 Feb 3]. Available from: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2006/021632s000,021948s000lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2006/021632s000,021948s000lbl.pdf)

<sup>9</sup> WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. ATC/DDD: Anidulafungin [Internet]. 2020 [cited 2020 Nov 11]. Available from: [https://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/?code=J02AX06](https://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=J02AX06)

<sup>10</sup> Agencia española de medicamentos y productos sanitarios. Laboratorios Normon S.A. Ficha técnica de Anidulafungina Normon 100 mg polvo para concentrado para solución para perfusión EFG [Internet]. 2019 [cited 2021 Feb 3]. Available from: [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/83990/FT\\_83990.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/83990/FT_83990.pdf)

*krusei* y *C. tropicalis*. La actividad in vitro de anidulafungina frente a las especies de *Candida* no es homogénea. En concreto, las CMI de anidulafungina en el caso de la *C. parapsilosis* son superiores a las observadas en otras especies de *Candida*.

### **Actividad in vivo**

Anidulafungina administrada por vía parenteral fue eficaz frente a especies de *Candida* en modelos en ratón y conejo inmunocompetentes e inmunocomprometidos. El tratamiento con anidulafungina prolongó la supervivencia y también redujo la carga de las especies de *Candida* a nivel de órganos, cuando se determinó a intervalos de 24 a 96 horas tras la última dosis de tratamiento.

## **b. FARMACOCINÉTICA**

### **Características farmacocinéticas generales**

Se ha caracterizado la farmacocinética de anidulafungina en sujetos sanos, poblaciones especiales y en pacientes. Se observó una baja variabilidad interindividual en la exposición sistémica (coeficiente de variación de ~25%). Se alcanzó el estado estacionario al día siguiente de administrar la dosis de carga (el doble de la dosis de mantenimiento diaria).

### **Distribución**

La farmacocinética de anidulafungina se caracteriza por una rápida semivida de distribución (0,5-1 hora) y un volumen de distribución de 30-50 L, que es similar al volumen total de fluido corporal.

Anidulafungina se une extensamente (>99%) a las proteínas plasmáticas humanas. No se han realizado ensayos específicos de distribución tisular de anidulafungina en humanos. Por lo tanto, no se conoce si anidulafungina penetra en el líquido cefalorraquídeo (LCR) y/o a través de la barrera hematoencefálica.

### **Biotransformación**

No se ha observado metabolismo hepático de anidulafungina. Anidulafungina no es ni sustrato, ni inductor o inhibidor clínicamente relevante de las isoenzimas del citocromo P450. Es poco probable que anidulafungina tenga efectos clínicamente relevantes sobre el metabolismo de fármacos que se metabolizan por las isoenzimas del citocromo P450.

Anidulafungina experimenta una lenta degradación química a temperatura y pH fisiológico dando lugar a un péptido de anillo abierto carente de actividad antifúngica. La semivida de degradación de anidulafungina in vitro bajo condiciones fisiológicas es de 24 horas aproximadamente. In vivo, el producto con anillo abierto es posteriormente transformado a péptidos de degradación y eliminado principalmente mediante excreción biliar.

### **Eliminación**

El aclaramiento de anidulafungina es de alrededor de 1 L/h. Anidulafungina tiene una semivida de eliminación de aproximadamente 24 horas, que caracteriza la mayor parte del perfil de concentraciones plasmáticas frente al tiempo, y una semivida terminal de 40-50 horas que caracteriza la fase de eliminación terminal.

En un ensayo clínico de dosis únicas, se administró anidulafungina (~88 mg) radiomarcada (<sup>14</sup>C) a voluntarios sanos. Aproximadamente el 30% de la dosis radiactiva administrada se eliminó en las heces en 9 días, y menos del 10% de esa fracción de dosis eliminada por heces era fármaco inalterado. Menos del 1% de la dosis radiactiva administrada se excretó en orina, lo que indica que el aclaramiento renal es insignificante.

## c. POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

El tratamiento con Anidulafungina debe ser iniciado por un médico con experiencia en el tratamiento de infecciones fúngicas invasivas. Se deben obtener muestras para cultivos fúngicos antes de iniciar el tratamiento. Se puede iniciar el tratamiento antes de conocer los resultados de los cultivos y proceder a su ajuste una vez que estén disponibles.

### Posología

Debe administrarse una dosis de carga única de 200 mg en el Día 1, y posteriormente una dosis diaria de 100 mg. La duración del tratamiento se establecerá en función de la respuesta clínica del paciente. En general, el tratamiento antifúngico debe continuarse por lo menos durante 14 días después del último cultivo positivo.

### *Duración del tratamiento*

No existen datos suficientes que avalen el uso de la dosis de 100 mg durante más de 35 días de tratamiento.

### *Pacientes con insuficiencia hepática y renal*

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada o grave. No se requiere ajuste de dosis en pacientes con cualquier grado de insuficiencia renal, ni siquiera en aquellos que estén sometidos a diálisis. Anidulafungina puede ser administrado con independencia del momento en el que se realice la hemodiálisis.

## VII. TRATAMIENTO

### a. SUMARIOS

#### ▪ UPTODATE<sup>11</sup>

Revisión de literatura actual hasta: Enero 2021

Última actualización: 3 de Febrero 2021

### Manejo de candidemia y candidiasis invasiva en adultos

#### Enfoque de manejo

El tratamiento de la candidemia consiste en una terapia antifúngica y decisiones individualizadas con respecto a la extracción del catéter venoso central (si está presente). Se deben realizar hemocultivos a diario o en días alternos después del inicio de la terapia antifúngica y la extracción del catéter para establecer la eliminación de la candidemia. Si los hemocultivos permanecen positivos durante varios días después del inicio de la terapia antifúngica y la extracción del catéter, se debe realizar una búsqueda de un foco metastásico, como una endocarditis infecciosa o un absceso.

#### Terapia inicial

El tratamiento de la candidemia consiste en el inicio inmediato de la terapia antifúngica. Los agentes antifúngicos incluyen las formulaciones de equinocandinas, azoles y anfotericina B. Las pruebas de susceptibilidad para azoles y equinocandinas están justificadas para todos los aislados de *Candida* del torrente sanguíneo y otros clínicamente significativos.

En general, el tratamiento consiste en monoterapia; no se ha establecido ningún beneficio de la terapia combinada.

<sup>11</sup> Kauffman C. Management of candidemia and invasive candidiasis in adults [Internet]. UpToDate. 2021 [cited 2021 Feb 9]. Available from: <https://www.uptodate.com/>

### *Pacientes neutropénicos*

En pacientes neutropénicos con candidemia, recomendamos una terapia inicial con una equinocandina; la dosificación se resume en la tabla. Una alternativa es una formulación lipídica de anfotericina B (3 a 5 mg/kg al día), pero este régimen tiene más toxicidad y parece ser menos efectivo.

Fluconazol u otros azoles no deben usarse como terapia inicial en pacientes neutropénicos que requieren terapia antifúngica, dado el uso generalizado de profilaxis con azoles en pacientes neutropénicos y el aumento resultante de la prevalencia de especies de *Candida* no albicans con susceptibilidad reducida a fluconazol y voriconazol. El uso de fluconazol debe reservarse para pacientes que no pueden ser tratados con otros agentes antimicóticos y cuyo recuento absoluto de neutrófilos es superior a 500 células/microL y sigue aumentando.

Ningún ensayo aleatorizado ha tenido el poder estadístico adecuado para evaluar la eficacia de la terapia antimicótica en pacientes neutropénicos con candidemia; los datos disponibles se derivan de análisis de subconjuntos pequeños de ensayos aleatorios, estudios abiertos y estudios retrospectivos. Según los datos disponibles en pacientes no neutropénicos, las tasas de respuesta a las equinocandinas parecen ser similares o mejores que las tasas de respuesta a la anfotericina B.

### **Duración de la terapia**

La duración óptima de la terapia para la candidemia es incierta.

Para los pacientes con candidemia en ausencia de complicaciones metastásicas, en la mayoría de los ensayos clínicos se ha utilizado un mínimo de dos semanas de tratamiento después de que los hemocultivos se vuelven negativos y es la duración recomendada en las directrices de la Sociedad de Enfermedades Infecciosas de América (IDSA) de 2016. Además, los pacientes deben tener una resolución de los síntomas atribuibles a la candidemia y una resolución de la neutropenia antes de suspender la terapia antifúngica. Para los pacientes con candidemia y focos de infección metastásicos (como endoftalmitis o endocarditis), se justifica una mayor duración de la terapia y la consulta con un especialista en enfermedades infecciosas.

### **Agentes Antimicóticos**

Los agentes antifúngicos más comunes utilizados para el tratamiento de la candidemia son las equinocandinas (caspofungina, micafungina, anidulafungina) y fluconazol; estos agentes se toleran mejor que las formulaciones de anfotericina B, que se utilizan con menos frecuencia debido al riesgo de toxicidad.

#### **Equinocandinas:**

Las equinocandinas incluyen caspofungina, anidulafungina y micafungina. Las equinocandinas son inhibidores no competitivos de la síntesis de 1,3-beta-D-glucano, que es un componente integral de la pared celular fúngica. Las equinocandinas son fungicidas para la mayoría de las especies de *Candida*, tienen perfiles de toxicidad favorables y están aprobadas para el tratamiento de la candidemia y otras formas de candidiasis invasiva. La dosificación se resume en la tabla. Los efectos adversos de las equinocandinas son generalmente leves e incluyen fiebre, tromboflebitis, cefalea y elevación de las aminotransferasas.



Tratamiento de candidemia y candidiasis invasiva en adultos. Sumario Uptodate (2020)

Condición o grupo de tratamiento	Terapia		
	Primaria	Step-down	Comentarios
<b>Candidemia</b>			
<b>Adultos neutropénicos</b>	<p>Se recomienda una equinocandina (caspofungina 70 mg IV dosis de carga, luego 50 mg IV diarios; micafungina 100 mg IV diarios; anidulafungina 200 mg IV dosis de carga, luego 100 mg IV diarios) como terapia inicial.</p> <p>Una formulación lipídica de anfotericina B (3 a 5 mg/kg IV al día) es una alternativa menos atractiva debido al potencial de toxicidad.</p> <p>Para los pacientes que no están gravemente enfermos y que no han tenido una exposición previa a azoles, una alternativa es una dosis de carga oral de 800 mg (12 mg/kg) de fluconazol, luego 400 mg (6 mg/kg) por vía oral ¶ al día.</p> <p>En situaciones en las que se desea una cobertura adicional contra el moho, se pueden usar voriconazol Δ 400 mg por vía oral (o 6 mg/kg IV) dos veces al día en dos dosis y luego 200 a 300 mg por vía oral (o 3 a 4 mg/kg IV) dos veces al día</p>	<p>El fluconazol 400 mg (6 mg/kg) por vía oral ¶ al día se puede usar para la terapia de reducción durante la neutropenia persistente en pacientes clínicamente estables que tienen cepas aisladas sensibles al fluconazol y eliminación documentada del torrente sanguíneo.</p> <p>Voriconazol Δ 200 a 300 mg (3 a 4 mg/kg) por vía oral dos veces al día puede usarse como terapia de reducción durante la neutropenia en pacientes clínicamente estables que tienen aislamientos sensibles al voriconazol y aclaramiento del torrente sanguíneo documentado.</p>	<p>Para la candidemia sin complicaciones metastásicas obvias, la duración mínima recomendada de la terapia es de 14 días después de la eliminación documentada de Candida del torrente sanguíneo, siempre que se hayan resuelto la neutropenia y los signos y síntomas atribuibles a la candidemia. Se recomienda el examen de fondo de ojo dilatado para todos los pacientes; el examen debe repetirse dentro de los 7 días posteriores a la recuperación de la neutropenia. La eliminación de CVC debe considerarse caso por caso. Las transfusiones de granulocitos movilizados con G-CSF pueden considerarse en casos de candidemia persistente con neutropenia prolongada anticipada.</p>

Las dosis anteriores están destinadas a pacientes con función orgánica normal. La dosis de fluconazol requiere un ajuste en caso de insuficiencia renal; las dosis de caspofungina y voriconazol pueden requerir ajuste en caso de insuficiencia hepática.

IV: intravenoso; CVC: catéter venoso central; G-CSF: factor estimulante de colonias de granulocitos.

\* El fluconazol debe considerarse una opción de primera línea solo en pacientes estables, sin exposición previa a azoles y sin alto riesgo de infección por C. glabrata (p. ej., adultos mayores, cáncer subyacente, diabéticos); consulte el texto adjunto.

¶ Debido a que el fluconazol es altamente biodisponible, la terapia oral es adecuada para la mayoría de los pacientes. La terapia IV (a la misma dosis) debe administrarse a pacientes que no pueden tomar medicamentos orales, que no se espera que tengan una buena absorción gastrointestinal o que están gravemente enfermos.

Δ Se debe considerar la monitorización de fármacos terapéuticos debido a la farmacocinética muy variable; consulte la revisión de temas de UpToDate sobre la farmacología de los azoles para obtener más detalles.



## Profilaxis de infecciones en trasplantes de órganos sólidos<sup>12</sup>

Revisión de literatura actual hasta: Enero 2021

Última actualización: 3 de Agosto 2020

### **Profilaxis peri-trasplante**

#### *Profilaxis antifúngica*

La incidencia de infecciones fúngicas invasivas (IFI) después de un trasplante de órganos sólidos varía del 3 al 42% y varía según el órgano que se trasplante y la epidemiología de cada centro. En general, la incidencia tiende a ser más alta en los receptores de trasplantes de pulmón e hígado y más baja en los receptores de trasplantes cardíacos y renales.

Las especies de *Candida* y *Aspergillus* son los principales agentes causales, y la mediana del tiempo de aparición después del trasplante depende del tipo de trasplante. Estas infecciones están asociadas con altas tasas de mortalidad global.

Generalmente, los centros de trasplantes desarrollan estrategias específicas de la institución para la prevención de infecciones fúngicas basadas en la incidencia y la naturaleza de las infecciones fúngicas observadas en sus instituciones. Los datos apoyan el uso de profilaxis para *Aspergillus* en receptores de trasplantes de hígado y pulmón y para especies de *Candida* en receptores de trasplantes de hígado, intestino y páncreas.

#### **Profilaxis antimicótica dirigida**

Dado el potencial de toxicidad de los agentes antimicóticos y el riesgo de aparición de resistencias, las estrategias de profilaxis antifúngica no deben ser universales, sino dirigidas a pacientes con mayor riesgo de IFI. La profilaxis antimicótica dirigida es eficaz para los receptores de trasplante de hígado, páncreas y pulmón de alto riesgo, incluidos aquellos con colonización micótica conocida y aquellos con mayor riesgo de IFI debido a complicaciones técnicas después de la cirugía. En los receptores de hígado, los factores de riesgo de IFI y los criterios para la profilaxis antifúngica varían entre los estudios, pero generalmente incluyen:

- Terapia de reemplazo renal y disfunción hepática
- Fugas de bilis
- Trasplante de donante vivo
- Grandes necesidades de transfusión de sangre
- Estancias prolongadas en la unidad de cuidados intensivos (UCI)
- Infección por CMV
- Cirugía adicional posterior al trasplante que incluye laparotomía y retrasplante
- Colonización fúngica conocida antes del trasplante
- Uso de antimicrobianos de amplio espectro
- Uso prolongado de nutrición parenteral total

Hay pocos datos disponibles sobre el impacto del tratamiento previo al trasplante en el riesgo postrasplante de IFI.

Las pautas de la Sociedad Estadounidense de Trasplantes de 2019 para el tratamiento de la candidiasis en receptores de trasplantes de órganos sólidos recomiendan fluconazol (400 mg al día) o una formulación lipídica de anfotericina B (3 a 5 mg/kg por vía intravenosa al día) como profilaxis antimicótica posoperatoria para el hígado, páncreas, y receptores de trasplante de intestino delgado con alto riesgo de IFI. Las equinocandinas (anidulafungina,

<sup>12</sup> Fishman JA, Alexander BD. Prophylaxis of infections in solid organ transplantation [Internet]. 2021 [cited 2021 Feb 17]. Available from: <https://www.uptodate.com>



micafungina) también parecen ser eficaces para la profilaxis antifúngica en receptores de trasplantes de órganos sólidos y, a diferencia de la anfotericina B, no son nefrotóxicas. Las equinocandinas son una opción razonable para la profilaxis antifúngica. La administración semanal de una formulación lipídica de anfotericina B intravenosa o anfotericina B lipídica en dosis reducida también puede ser una opción.

### ***Elección del régimen***

Ninguno de los agentes antimicóticos disponibles es ideal para todas las indicaciones de profilaxis postrasplante. Además del órgano que se trasplanta, la selección de un agente antifúngico específico debe tener en cuenta la epidemiología de las infecciones por hongos en el centro de trasplante, la posibilidad de interacciones medicamentosas (tanto al inicio como al final del tratamiento) con el régimen inmunosupresor, y los perfiles de efectos secundarios de los fármacos, en particular la hepatotoxicidad con azoles. Deben notarse las lagunas en la cobertura antifúngica para las equinocandinas y los azoles. Las equinocandinas no tienen actividad contra los mohos mucorales o especies de *Cryptococcus*; fluconazol, itraconazol y voriconazol no tienen actividad contra los mohos mucorales. Los pacientes de menor riesgo en centros sin una incidencia significativa de IFI pueden utilizar fluconazol o equinocandinas en el perioperatorio.

### **Agentes antimicóticos**

#### ***Amfotericina B***

Las formulaciones lipídicas de anfotericina B se utilizan en varios centros para la prevención de infecciones fúngicas, pero pueden asociarse con nefrotoxicidad, sobre todo en individuos que reciben inhibidores de calcineurina o con función renal disminuida al inicio del estudio. Varios estudios han demostrado el fracaso de los regímenes de dosis bajas como profilaxis de la aspergilosis invasiva, y estas terapias deben utilizarse con precaución.

Los estudios que evalúan la anfotericina B en aerosol (incluidas las formulaciones lipídicas) para la profilaxis de *Aspergillus* en receptores de trasplante de pulmón han demostrado eficacia para la profilaxis a corto plazo.

#### ***Equinocandinas***

Hay tres equinocandinas aprobadas por la FDA con espectros similares de actividad antifúngica (caspofungina, micafungina y anidulafungina). En un estudio se comparó anidulafungina con fluconazol en receptores de trasplante de hígado de alto riesgo, la tasa global de IFI fue similar en ambos grupos (5 frente al 8%). Hubo una tendencia hacia una reducción en la colonización o infección por *Aspergillus* en el grupo de anidulafungina en comparación con el grupo de fluconazol (3 frente al 9%). Estos agentes no son inductores ni inhibidores de las enzimas del citocromo P450. En pacientes con insuficiencia hepática leve y moderada, el área bajo la curva de caspofungina (AUC) aumenta aproximadamente un 20 y un 75%, respectivamente; no existe experiencia clínica con este agente en pacientes con insuficiencia hepática grave. Ciclosporina aumenta moderadamente el AUC de caspofungina y se observaron elevaciones en las transaminasas hepáticas en sujetos sanos cuando los fármacos se administraron concomitantemente. En los receptores de trasplante de hígado, la caspofungina puede aumentar los niveles de transaminasas con o sin la coadministración de inhibidores de la calcineurina. Estos medicamentos están disponibles solo en formulaciones intravenosas.

- **DYNAMED**<sup>13</sup>  
Última actualización: Enero 2019

## Candidiasis invasiva en adultos

### Manejo

- Considere el tratamiento preventivo o empírico en pacientes con alto riesgo de candidiasis invasiva.
  - Para pacientes críticamente enfermos con shock séptico, comience la terapia empírica con una equinocandina, como micafungina 100 mg IV al día.
  - Considere el tratamiento con equinocandina o fluconazol para pacientes de alto riesgo, como aquellos con marcadores sustitutos positivos, fiebre persistente o cultivo de cándida de un sitio no estéril.
  - Tenga en cuenta que las reglas de predicción clínica pueden ayudar a determinar qué pacientes pueden beneficiarse más de la terapia.
- Para los pacientes con candidiasis invasiva conocida, trate con antifúngicos lo antes posible.
  - Un retraso en la terapia se asocia con una mayor mortalidad.
  - El fármaco de primera línea recomendado para la mayoría de los pacientes es una equinocandina. (Recomendación fuerte)
    - Las equinocandinas ahora se recomiendan sobre los azoles como primera línea debido a las tasas crecientes de resistencia a los azoles y al buen perfil de seguridad de esta clase de fármacos.
    - Las opciones incluyen:
      - micafungina 100 mg IV al día.
      - anidulafungina 200 mg IV una vez como dosis de carga, luego 100 mg IV al día
      - caspofungina 70 mg IV una vez como dosis de carga, luego 50 mg IV al día
    - Tenga en cuenta que las equinocandinas tienen una penetración limitada en el ojo, el sistema nervioso central y el tracto urinario y se recomiendan regímenes alternativos para las infecciones en estos sitios.
  - Las alternativas incluyen:
    - fluconazol 800 mg (12 mg/kg) por vía oral o dosis de carga IV, luego 400 mg (6 mg/kg) por vía oral o IV una vez al día para aquellos que no están críticamente enfermos y es poco probable que tengan una cepa resistente a los azoles (recomendación fuerte).
    - formulación de amfotericina B lipídica 3-5 mg/kg al día, si hay intolerancia a otros fármacos antimicóticos o resistencia conocida (Recomendación fuerte).
    - la amfotericina es una alternativa para mujeres embarazadas y para pacientes gravemente enfermos en los que se desconoce la especie infectante.
  - Para la candidemia sin complicaciones conocidas, trate durante 14 días después de un hemocultivo negativo y la resolución de los síntomas.
  - La duración del tratamiento varía para los casos complicados, pero generalmente se administra hasta que se hayan resuelto todas las anomalías clínicas y radiográficas, lo que puede llevar meses.

No se especifican recomendaciones para pacientes postrasplante hepático.

<sup>13</sup> Qaseem A. Invasive Candidiasis in Adults [Internet]. 2019 [cited 2021 Feb 15]. Available from: <https://www.dynamed.com/condition/invasive-candidiasis-in-adults#GUID-8A72BE12-97C3-4C6B-88BE-FC2DE0DD1757>

- **BESTPRACTICE BMJ<sup>14</sup>**  
Última actualización: Noviembre 2018

## Candidiasis sistémica

### **Sospecha diagnóstica**

- **Pacientes no neutropénicos**

**1ra línea:** terapia antifúngica empírica

#### **Opciones primarias**

- Caspofungina: 70 mg intravenoso como dosis de carga, seguida de 50 mg una vez al día
- Anidulafungina: 200 mg oral por vía intravenosa como dosis de carga, seguido de 100 mg una vez al día
- Micafungina: 100 mg por vía endovenosa una vez al día
- Fluconazol: 800 mg por vía intravenosa como dosis de carga, seguido de 400 mg una vez al día

#### **Opciones secundarias**

Complejo lipídico de amfotericina B: 3-5 mg/kg/día por vía intravenosa

### **Agudo**

#### **Diagnóstico confirmado: pacientes no neutropénicos (sin complicaciones)**

- **No gravemente enfermo o sin exposición a azoles o sin especies de Candida resistentes al fluconazol**

**Primera línea: terapia antifúngica**

#### **Opciones primarias**

- Caspofungina: 70 mg por vía intravenosa como dosis de carga, seguido de 50 mg una vez al día
- Anidulafungina: 200 mg por vía intravenosa como dosis de carga, seguido de 100 mg una vez al día
- micafungina: 100 mg por vía intravenosa una vez al día
- fluconazol: 800 mg por vía intravenosa/oral como dosis de carga, seguido de 400 mg una vez al día

#### **Opciones secundarias**

Complejo lipídico de amfotericina B: 3-5 mg/kg/día por vía intravenosa

#### **Opciones terciarias**

Voriconazol: 6 mg/kg por vía intravenosa cada 12 horas para 2 dosis como dosis de carga, seguido de 3 mg/kg cada 12 horas

- **Estado crítico o exposición reciente a azoles o infección debido a *C. glabrata***

**Primera línea: terapia antifúngica**

Terapia antifúngica

#### **Opciones primarias**

- Caspofungina: 70 mg por vía intravenosa como dosis de carga, seguido de 50 mg una vez al día
- micafungina: 100 mg por vía intravenosa una vez al día

<sup>14</sup> Sobel JD, Revankar SG. Systemic candidiasis Straight to the point of care [Internet]. 2020 [cited 2021 Feb 15]. Available from: [https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/1062/pdf/1062/Systemic\\_candidiasis.pdf](https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/1062/pdf/1062/Systemic_candidiasis.pdf)

- Anidulafungina: 200 mg por vía intravenosa como dosis de carga, seguido de 100 mg una vez al día

### Opciones secundarias

Complejo lipídico de anfotericina B: 3-5 mg/kg/día por vía intravenosa

### Adjunto

Transición a dosis altas de fluconazol o voriconazol

Tratamiento recomendado para ALGUNOS pacientes en un grupo de pacientes seleccionado

### Opciones primarias

- Fluconazol: 800 mg por vía intravenosa/por vía oral una vez al día
- Voriconazol: 3-4 mg/kg por vía intravenosa/vía oral cada 12 horas

No se especifica recomendaciones para pacientes postrasplante hepático.

## b. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA

### ESTADOS UNIDOS

- **American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice<sup>15</sup> 2018**

#### Tratamiento

Hay tres clases de agentes antimicóticos disponibles para el tratamiento de las infecciones por *Candida*: azoles (fluconazol, voriconazol, posaconazol e isavuconazol); equinocandinas (anidulafungina, caspofungina y micafungina); y polienos (desoxicolato de anfotericina B y formulaciones lipídicas de anfotericina B). Al determinar la terapia empírica para los receptores de trasplante de órganos sólidos (SOT, por sus siglas en inglés) con candidiasis invasiva (CI) sospechada o confirmada, se debe considerar que la exposición previa a una clase específica de agentes antimicóticos o la terapia empírica dentro de los últimos 90 días puede presagiar resistencia a esa clase de agentes antifúngicos.

Como se mencionó, *C. glabrata* puede manifestar una susceptibilidad reducida al fluconazol y pueden ser necesarias dosis más altas para un tratamiento eficaz. *C. krusei* es resistente al fluconazol. Las equinocandinas son menos activas contra *C. parapsilosis* que otras *Candida* spp. Además, las equinocandinas alcanzan concentraciones terapéuticas en la mayoría de los sitios del cuerpo, excepto en los ojos, el sistema nervioso central y la orina, aunque existen informes de su eficacia en la candiduria y candidemia debido a una infección del tracto urinario por *Candida*. La intolerancia a los medicamentos y las posibles interacciones medicamentosas también deben considerarse en la selección de medicamentos.

La Infectious Diseases Society of America ha publicado pautas de tratamiento para la candidemia y otras formas de CI. Las equinocandinas se recomiendan como terapia inicial según los ensayos clínicos aleatorizados que comparan estos agentes con anfotericina B, fluconazol e isavuconazol. La comparación entre micafungina y caspofungina no

<sup>15</sup> Aslam S, Rotstein C. *Candida* infections in solid organ transplantation: Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. Clin Transplant [Internet]. 2019 Sep 1 [cited 2021 Feb 15];33(9). Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/ctr.13623>



demonstró diferencias en la eficacia clínica y el perfil de seguridad. El fluconazol y el voriconazol son alternativas aceptables según los estudios clínicos comparativos con amfotericina B para individuos que no están críticamente enfermos o que se considera poco probable que estén infectados con organismos resistentes al fluconazol o al voriconazol. Se recomienda la transición de la terapia con equinocandina a fluconazol o voriconazol por vía oral en pacientes que están clínicamente estables y tienen organismos susceptibles.

El tratamiento con una formulación lipídica de amfotericina B es un desafío en los receptores de SOT debido al uso concomitante de inmunosupresores nefrotóxicos y otros agentes terapéuticos potencialmente nefrotóxicos. Se puede considerar el uso de voriconazol como terapia cuando se desee una terapia preventiva adicional de una infección por moho. La duración del tratamiento para la candidemia debe ser de 2 semanas después del aclaramiento documentado del torrente sanguíneo. En el caso de la CI, la duración debe ser de al menos 2 semanas y hasta que se logre el control de la fuente y la resolución de los signos y síntomas, como se describe en los ensayos clínicos antes mencionados.

### Profilaxis

La identificación de los pacientes de alto riesgo es esencial para el desarrollo de enfoques efectivos para la profilaxis antimicótica. Los principales aspectos relevantes para las estrategias de profilaxis antifúngica incluyen estrategias universales frente a estrategias dirigidas; selección de agentes apropiados; y duración de la profilaxis.

En la estrategia de profilaxis universal, se administra un agente antimicótico a todos los receptores de trasplantes. En la profilaxis dirigida, se administra un agente antifúngico a un subgrupo de receptores de trasplantes con condiciones predisponentes que los colocan en mayor riesgo de desarrollar CI. Se prefiere el enfoque dirigido a la profilaxis universal si se puede identificar un subgrupo con mayor riesgo de CI con evidencia que demuestre que la suspensión de la profilaxis micótica en el grupo de bajo riesgo no es perjudicial. Además, el enfoque dirigido puede generar ahorros de costos y un potencial reducido de interacciones medicamentosas y eventos adversos.

El agente antifúngico profiláctico ideal es eficaz, seguro en una formulación oral con interacciones farmacológicas predecibles o nulas, efectos secundarios mínimos o controlables y asequible. También es importante determinar si el paciente con riesgo de infección por *Candida* también tiene riesgo de infecciones por moho como *Aspergillus*, donde se puede preferir un agente activo contra ese moho.

#### Recomendaciones para el tratamiento de las manifestaciones comunes de candidemia y candidiasis invasiva en receptores de trasplantes de órganos sólidos

Infection–invasive candidiasis	Therapy		Comments
	Initial	Alternative	
Candidemia and invasive candidiasis	Echinocandin (Caspofungin 70 mg loading dose then 50 mg IV daily; Micafungin 100 mg IV daily; or Anidulafungin 200 mg loading dose then 100 mg IV daily)	Fluconazole 12 mg/kg loading dose and then 6 mg/kg IV/PO daily if clinically stable and unlikely to have fluconazole resistance	For candidemia duration of therapy is 14 d after negative blood cultures For invasive candidiasis duration of therapy may be for at least 2 wk and potentially longer until resolution of signs and symptoms Transition of echinocandin to oral fluconazole (after 5-7 d) if stable, clearance of blood stream and fluconazole susceptible



Empiric therapy for suspected IC in the ICU (presence of persistent fever, <i>Candida</i> colonization and other risk factors for IC)	Echinocandin (Caspofungin 70 mg loading dose the 50 mg IV daily; micafungin 100 mg IV daily; or anidulafungin 200 mg loading dose then 100 mg IV daily) if hemodynamically unstable	Fluconazole 12 mg/kg loading dose IV then 6 mg/kg daily if not colonized with fluconazole-resistant strain and hemodynamically stable	Duration of therapy for up to 2 wk
---	---	---	------------------------------------

Abbreviations: d, day; IV, intravenous; L-AmB, lipid formulation of amphotericin B; po, orally; q12h, every 12 h; qid, 4 times per day.

### Trasplante de hígado

Como *Candida* spp. es flora comensal del tracto gastrointestinal, estos organismos pueden trasladarse a la cavidad peritoneal o al torrente sanguíneo en el momento del trasplante de hígado. Se debe administrar profilaxis dirigida a todos los receptores de trasplante de hígado adultos con alto riesgo de desarrollar CI. Los factores de riesgo para la CI incluyen el retransplante, la reintervención, la insuficiencia renal que requiere hemodiálisis, la transfusión de  $\geq 40$  unidades de productos sanguíneos celulares que incluyen plaquetas, concentrado de glóbulos rojos y autotransfusión; coledocoyeyunostomía y colonización por *Candida* en el período perioperatorio. Otros estudios han señalado una puntuación MELD  $\geq 30$ , fugas biliares y trasplante de hígado vivo como factores de riesgo adicionales asociados con un mayor riesgo de CI. No está claro si existe un efecto aditivo cuando está presente más de un factor de riesgo. Algunos de estos factores también aumentan el riesgo de infecciones por *Aspergillus*, lo que debe considerarse en la selección del agente antifúngico.

La duración de la profilaxis no está claramente determinada y ha oscilado entre 5 días y 10 semanas en los estudios clínicos. La duración de hasta 2 a 4 semanas después del trasplante parece razonable. Varios ensayos controlados aleatorios prospectivos en adultos han demostrado la eficacia del fluconazol en dosis de 100 a 400 mg diarios en la reducción de infecciones fúngicas (principalmente *Candida*) en receptores de trasplante de hígado. Además, otros han observado que la profilaxis dirigida en pacientes con trasplante de hígado de alto riesgo (que usan fluconazol o voriconazol) y ninguna profilaxis fúngica en pacientes de bajo riesgo es una estrategia eficaz y segura para reducir el riesgo de IFI y limitar la exposición acumulada a los antimicóticos. La profilaxis dirigida con formulaciones lipídicas de anfotericina B (dosis baja de 1 mg/kg/día) y equinocandinas también es segura y eficaz para reducir la CI en los estudios clínicos. Un meta-análisis demostró que la profilaxis habitual con fluconazol o una formulación lipídica de anfotericina B redujo la incidencia de IFI después del trasplante de hígado con una eficacia comparable. Las comparaciones entre equinocandinas y fluconazol para la profilaxis fúngica dirigida en receptores de trasplante de hígado señalan una reducción similar en IFI, aunque el uso de equinocandinas se asocia con menos colonización/infección por *Aspergillus*.

Según la opinión de los expertos, el fluconazol debe seguir siendo la opción antimicótica preferida para la profilaxis en los receptores de trasplante hepático de alto riesgo en la mayoría de los contextos debido a su menor costo, facilidad de administración con una formulación oral y eficacia continua. El uso de agentes no absorbibles como nistatina, clotrimazol y anfotericina B enteral para lograr la descontaminación selectiva del tracto gastrointestinal y la cavidad oral ha mostrado resultados inconsistentes y no se recomienda.



### c. EVALUACIONES DE TECNOLOGÍA SANITARIA

#### ▪ **Scottish Medicines Consortium (2008)**

##### **Anidulafungin 100 mg powder and solvent for concentrate for solution for infusion<sup>16</sup>**

Concluye que se ha demostrado que la anidulafungina es al menos tan eficaz como un antifúngico alternativo en un estudio de pacientes, la mayoría de los cuales tenían candidemia. Su uso está restringido a pacientes que no pueden tolerar el fluconazol o tienen candidiasis invasiva resistente al fluconazol.

La anidulafungina está aceptada para uso restringido en el NHS de Escocia para el tratamiento de la candidiasis invasiva en pacientes adultos no neutropénicos.

No se establecen recomendaciones en pacientes postrasplante hepático.

### VIII. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN EFICACIA/EFFECTIVIDAD

#### a. META-ANÁLISIS/REVISIONES SISTEMÁTICAS

No se encontraron revisiones sistemáticas que aborden directamente la eficacia de anidulafungina en el tratamiento de pacientes adultos postrasplante hepático que requieren tratamiento dirigido o anticipado contra candidiasis invasiva o candidemia. Se presenta evidencia indirecta de la eficacia de anidulafungina en pacientes adultos con candidemia o candidiasis invasiva.

#### ▪ **Wang J-F et al (2015)<sup>17</sup>**

El objetivo de este metaanálisis fue comparar la seguridad y eficacia de las equinocandinas con los triazoles en la profilaxis de la infección por hongos en pacientes de alto riesgo y en el tratamiento de infecciones por hongos probadas o probables. Los desenlaces de la eficacia fueron el éxito del tratamiento, el éxito microbiológico y el avance de la infección. Los desenlaces de seguridad fueron los eventos adversos (EA) relacionados con el fármaco, los retiros debidos a EA y la mortalidad por todas las causas.

Entre todos los ensayos incluidos, seis estudios se relacionaron con el tratamiento de infecciones fúngicas probadas/probables, mientras que cuatro estudios participaron en la profilaxis del alto riesgo de infecciones fúngicas. Un ensayo comparó caspofungina con fluconazol, un ensayo comparó caspofungina con itraconazol, un ensayo comparó anidulafungina con fluconazol, cuatro ensayos compararon micafungina con fluconazol, dos ensayos compararon micafungina con voriconazol, y un ensayo comparó micafungina con itraconazol. En cuanto a la metodología, se consideró que todos los ensayos incluidos eran de buena calidad de acuerdo con la puntuación de Jadad ( $\geq 2$ ), nueve ensayos fueron multicéntricos aleatorios y doble ciego, y el último fue aleatorio y abierto.

<sup>16</sup> Scottish Medicines Consortium. Anidulafungin 100mg powder and solvent for concentrate for solution for infusion (Ecalta®) No. (465/08) [Internet]. 2008 Oct [cited 2021 Feb 15]. Available from: [https://www.scottishmedicines.org.uk/media/1249/anidulafungin\\_ecalta\\_resubmission\\_final\\_october\\_2008doc\\_for\\_website.pdf](https://www.scottishmedicines.org.uk/media/1249/anidulafungin_ecalta_resubmission_final_october_2008doc_for_website.pdf)

<sup>17</sup> Wang J-F, Xue Y, Zhu X-B, Fan H. Efficacy and safety of echinocandins versus triazoles for the prophylaxis and treatment of fungal infections: a meta-analysis of RCTs. Eur J Clin Microbiol Infect Dis [Internet]. 2015 [cited 2021 Feb 14];34:651–9. Available from: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4365286/pdf/10096\\_2014\\_Article\\_2287.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4365286/pdf/10096_2014_Article_2287.pdf)

### **Resultados de eficacia**

Todos los estudios incluidos informaron la tasa de éxito del tratamiento en la población mITT. Los datos combinados sugirieron que no hubo diferencias significativas entre las equinocandinas y los triazoles en la tasa de éxito del tratamiento (1.143/1.440 frente a 997/1.306; RR = 1,02; IC95%, 0,97-1,08), pero sí que existía una heterogeneidad obvia ( $p=0,03$ ,  $I^2=50\%$ ). Sin embargo, el análisis de subgrupos mostró que las equinocandinas se asociaron con tasas de éxito del tratamiento significativamente más altas que los triazoles para la profilaxis en pacientes sometidos a neoplasias hematológicas o que recibieron TCMH (671/809 frente a 548/666; RR = 1,08; IC95%, 1,02– 1,15).

Para el tratamiento de IFI, las equinocandinas no mostraron mejores resultados terapéuticos que los triazoles (472/631 vs. 449/640; RR = 1,02; IC95%, 0,97-1,08). Mientras tanto, el análisis de subgrupos indicó que caspofungina (121/187 frente a 124/180; RR = 0,97; IC95%, 0,86-1,09) o micafungina (928/1,126 frente a 806/1,008; RR = 1,01; IC95% 0,96-1,06) no fue superior a ninguno de los triazoles. Las tasas de éxito microbiológico se evaluaron en cuatro ensayos. *Candida* fue el patógeno aislado en tres ensayos y *Aspergillus* en el otro. El resultado combinado mostró que la tasa de éxito microbiológico de las equinocandinas fue similar a la de los triazoles (286/435 vs. 198/307; RR = 0,98; IC95%, 0,78-1,23), y hubo heterogeneidad obvia ( $p = 0,005$ ,  $I^2=77\%$ ).

La infección irruptiva después de la profilaxis de las infecciones por hongos estuvo disponible en cuatro ensayos, en los que los pacientes de alto riesgo padecían neoplasias hematológicas o recibieron trasplante de células madre hematopoyéticas (TCMH). El RR agrupado demostró que las equinocandinas no eran significativamente diferentes de los triazoles en la infección por ruptura (21/717 frente a 19/740; RR = 1,09; IC95%, 0,59-2,01), sin evidencia estadística de heterogeneidad entre los estudios ( $p = 0,43$ ,  $I^2 = 0\%$ ).

### **Resultados de seguridad**

En siete estudios se informaron las tasas de eventos adversos considerados posibles o probablemente relacionados con el tratamiento. No hubo diferencias significativas entre las equinocandinas y los triazoles en los EA relacionados con el fármaco (239/1033 frente a 253/1072; RR = 0,94; IC95%, 0,71-1,25), y se encontró heterogeneidad obvia ( $p = 0,006$ ,  $I^2 = 67$ ). Ocho ensayos mostraron las proporciones de pacientes que se retiraron de los ensayos debido a tasas de eventos relacionados con el fármaco. Se encontró una diferencia significativa entre los grupos de equinocandinas y triazoles (43/1.226 frente a 95/1.255; RR = 0,47; IC95%, 0,33 a 0,67) y no existió heterogeneidad significativa entre los estudios ( $p = 0,31$ ,  $I^2 = 15\%$ ). **Error! No se encuentra el origen de la referencia.** Este resultado indica que las equinocandinas pueden tener tasas más bajas de abandono del tratamiento por parte del paciente en comparación con los triazoles.

La mortalidad por todas las causas durante el período de terapia estuvo disponible en siete ensayos. Sin embargo, las causas de muerte rara vez se relacionaron con los fármacos del estudio, sino con la progresión de la infección o la complicación. La mortalidad general en el grupo de equinocandinas no fue significativamente diferente de la del grupo de triazoles (94/1086 frente a 110/1113; RR = 0,85; IC95%, 0,66-1,10), sin heterogeneidad significativa entre los estudios ( $p = 0,91$ ,  $I^2 = 0\%$ ).

No se especifica resultados del tratamiento en pacientes postrasplante hepático.

- **Mills E et al (2009)** <sup>18</sup>

Realizaron una revisión sistemática a fin de cuantificar los efectos de la terapia antifúngica sobre las tasas de respuesta a las infecciones fúngicas sistémicas confirmadas, la mortalidad asociada y la seguridad cuando se reserva para los casos confirmados únicamente. Se comparó equinocandinas, azoles y polienoles; el análisis incluyó 11 estudios con un total de 965 pacientes.

Para el análisis primario de las tasas de respuesta global, se agruparon 7 ensayos que comparaban azoles con amfotericina B (RR 0,87; IC95% 0,78-0,96;  $p = 0,007$ ,  $I^2 = 43\%$ ,  $p = 0,09$ ) a favor de amfotericina B. También se agruparon dos ensayos de equinocandinas versus amfotericina B y se encontró un RR de 1,10 (IC95% 0,99-1,23;  $p = 0,08$ ), no significativo. Un estudio comparó la anidulafungina con el fluconazol y arrojó un RR de 1,26 (IC95% 1,06-1,51) a favor de la anidulafungina.

Se agruparon 7 ensayos que evaluaron azoles versus amfotericina B para la mortalidad por todas las causas, lo que dio como resultado un RR agrupado de 0,88 (IC95%, 0,74-1,05;  $p = 0,17$ ;  $I^2 = 0\%$ ;  $p = 0,96$ ), sin diferencia estadística. Las equinocandinas versus amfotericina B (2 ensayos) para la mortalidad por todas las causas dieron lugar a un RR agrupado de 1,01 (IC95%: 0,84-1,20;  $p = 0,93$ ), sin diferencia concluyente. La anidulafungina versus fluconazol dio lugar a un RR de 0,73 (IC95%: 0,48-1,10;  $p = 0,34$ ), sin significancia estadística. El análisis de comparación de tratamientos mixtos encontró efectos similares dentro de la clase en todas las intervenciones.

Para evaluar los eventos adversos graves, agruparon 2 ensayos de azoles vs amfotericina B que evaluaban los eventos adversos graves y encontraron un RR agrupado de 0,67 (IC95%, 0,55 a 0,81;  $P = <0,0001$ ) a favor de los azoles. También agruparon dos ensayos de equinocandinas vs amfotericina B y encontraron un RR agrupado de 0,49 (IC95%, 0,37 a 0,66,  $P = <0,0001$ ) a favor de las equinocandinas. La micafungina y la caspofungina no fueron diferentes en sus perfiles de seguridad (RR 0,94; IC95%, 0,70-1,29). No encontraron diferencias significativas entre la anidulafungina y el fluconazol (RR 0,90, IC95%, 0,60 a 1,36,  $p = 0,66$ ).

Cuando evaluaron la nefrotoxicidad definida de forma variable según los diferentes estudios, agruparon 6 ensayos de azoles en comparación con amfotericina B. Encontraron un RR agrupado de 0,22 (IC95%, 0,15-0,32,  $P = <0,0001$ ,  $I^2 = 74\%$ ,  $P = 0,001$ ) a favor de los azoles. También agruparon 3 ensayos de equinocandina en comparación con amfotericina y encontramos un RR agrupado de 0,31 (IC95%, 0,17-0,57). Finalmente, evaluaron las elevaciones de las enzimas hepáticas más allá de lo normal. Se agruparon tres ensayos que evaluaron los azoles en comparación con la amfotericina B y se encontró un RR agrupado de 1,08 (IC95%, 0,79-1,47,  $P = 0,64$ ,  $I^2 = 0\%$ ,  $P = 0,63$ ), sin diferencia concluyente. Los 2 ensayos de equinocandina vs amfotericina B arrojaron un RR combinado de 1,03 (IC95%, 0,17-6,26). El ensayo único de anidulafungina vs fluconazol encontró un RR de 0,21 (IC95%, 0,05 a 0,83,  $P = 0,001$ ) a favor de la anidulafungina.

No se especifica resultados del tratamiento en pacientes postrasplante hepático.

---

<sup>18</sup> Mills EJ, Perri D, Cooper C, Nacheva JB, Wu P, Tleyjeh I, et al. Antifungal treatment for invasive Candida infections: a mixed treatment comparison meta-analysis. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* [Internet]. 2009 [cited 2021 Feb 9];8(23):23. Available from: <http://www.ann-clinmicrob.com/content/8/1/23http://www.ann-clinmicrob.com/content/8/1/23>

## b. ENSAYOS CLÍNICOS

### ▪ Winston DJ et al (2014) <sup>19</sup>

Realizaron el primer ensayo aleatorio, doble ciego de una equinocandina para la profilaxis antifúngica en receptores de trasplantes de órganos sólidos comparando anidulafungina con fluconazol. Fueron incluidos pacientes con trasplante de hígado que tenían uno o más de factores de riesgo de IFI, fueron excluidos si tenían una esperanza de vida <72 h; o había recibido tratamiento antimicótico sistémico para una IFI en las 4 semanas anteriores al trasplante.

Los pacientes elegibles fueron aleatorizados 1: 1 para recibir anidulafungina o fluconazol mediante la aleatorización de bloques permutados. La anidulafungina se administró como una dosis de carga intravenosa de 200 mg seguida de 100 mg intravenosos al día. El fluconazol se administró a una dosis de 400 mg por vía intravenosa al día, la dosis de fluconazol se ajustó por insuficiencia renal.

Las IFI se desarrollaron en el 8% de los pacientes con fluconazol y en el 5,1% de los pacientes con anidulafungina ( $p = 0,40$ ). En el grupo de fluconazol, hubo seis casos de candidiasis invasiva (todos causados por especies de *Candida* no *albicans*) y dos casos de aspergilosis invasiva. Todas las IFI del grupo de anidulafungina se debieron a especies de *Candida*. Ningún paciente desarrolló aspergilosis invasiva con anidulafungina profiláctica. La mediana de tiempo desde el inicio del fármaco del estudio hasta la aparición de IFI fue mayor en el grupo de anidulafungina (43 días, rango 7-87) en comparación con el grupo de fluconazol (29 días, rango 8-76); sin embargo, esta diferencia no fue estadísticamente significativa ( $p = 0,35$ ).

Las IFI disruptivas sobre el fármaco del estudio se produjeron en dos pacientes con anidulafungina (2,0%) y en cinco pacientes con fluconazol (5,0%). Entre los pacientes que habían recibido un agente antifúngico sistémico antes del trasplante (fluconazol en todos los casos), no se produjeron IFI disruptivas en ninguno de los 14 pacientes con anidulafungina, sino en 3 de los 11 pacientes con fluconazol (27,3%) ( $p = 0,07$ ). No hubo diferencias significativas en las IFI disruptivas entre los pacientes que no recibieron un agente antifúngico sistémico antes del trasplante (2 en 84 pacientes con anidulafungina o 2,4% frente a 2 en 88 pacientes con fluconazol o 2,3%,  $p = 0,96$ ). Las IFI disruptivas se trataron con caspofungina sola (tres pacientes), voriconazol solo (un paciente), micafungina más fluconazol (dos pacientes) y voriconazol más caspofungina o micafungina (un paciente). Ninguna de estas IFI fue fatal y no hubo efectos adversos de la terapia antifúngica.

Para todos los subgrupos, no hubo diferencias significativas en el riesgo general de IFI entre pacientes con anidulafungina y pacientes con fluconazol. Sin embargo, para los pacientes que tenían una puntuación MELD de 30, requirieron terapia de reemplazo renal, recibieron > 15 U de concentrado de glóbulos rojos durante la cirugía de trasplante o habían recibido fluconazol antes del trasplante, hubo un riesgo menor de una IFI disruptiva con profilaxis con anidulafungina.

<sup>19</sup> Winston DJ, Limaye AP, Pelletier S, Safdar N, Morris MI, Meneses K, et al. Randomized, double-blind trial of anidulafungin versus fluconazole for prophylaxis of invasive fungal infections in high-risk liver transplant recipients. *Am J Transplant* [Internet]. 2014 Dec 1 [cited 2021 Feb 17];14(12):2758–64. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/ajt.12963>

## Seguridad

La terapia inmunosupresora primaria incluyó tacrolimus en el 96% de todos los pacientes. Los pacientes con fluconazol en comparación con los pacientes con anidulafungina tuvieron niveles medios de tacrolimus significativamente más altos en la semana 1 (5,4 frente a 4,8 mg/mL,  $p = 0,036$ ) y en la semana 2 (8,2 frente a 7,1 mg/mL,  $p = 0,020$ ) durante el estudio. No obstante, no hubo diferencias significativas en la función renal, eventos neurológicos u otros eventos adversos entre los pacientes con fluconazol y anidulafungina. Del mismo modo, no hubo diferencias significativas en la creatinina sérica y las pruebas de función hepática entre los dos grupos de estudio. Los eventos adversos que llevaron a la interrupción del fármaco en estudio ocurrieron en 1 (1%) de 98 pacientes en el grupo de anidulafungina (intervalo QT prolongado) y en ninguno de los 99 pacientes con fluconazol ( $p = 0,99$ ).

### **Otros resultados y mortalidad.**

La incidencia de rechazo dentro de los 90 días posteriores al trasplante fue similar en los grupos de fluconazol y anidulafungina (4% frente a 6%,  $p = 0,51$ ). Las estimaciones de Kaplan-Meier de supervivencia libre de hongos no mostraron diferencias significativas entre el grupo de anidulafungina (94,5%; IC95%, 87,4 a 97,7) y el grupo de fluconazol (91,3%; IC95%, 83,3 a 95,5,  $p = 0,93$ ). La tasa de mortalidad global a los 90 días después del trasplante fue del 12% en cada grupo de estudio. No hubo muertes por IFI.

La decisión de utilizar profilaxis antifúngica debe considerar la posible aparición de organismos resistentes y el costo. En consecuencia, la profilaxis antimicótica en los receptores de trasplantes se dirige con frecuencia a los pacientes de alto riesgo con factores de riesgo establecidos de IFI. De manera similar, el costo significativamente más alto de una equinocandina, que debe administrarse por vía intravenosa, debe equilibrarse con el costo más bajo del fluconazol, que tiene la conveniencia de la administración tanto oral como intravenosa. En conclusión, para la mayoría de los receptores de trasplante de hígado con alto riesgo de IFI, la anidulafungina y el fluconazol tienen una eficacia similar para la profilaxis antifúngica. Tanto la anidulafungina como el fluconazol se toleran bien en los receptores de trasplante de hígado. La profilaxis con anidulafungina puede ser beneficiosa en pacientes con alto riesgo de *Aspergillus* invasivo o que hayan recibido fluconazol antes del trasplante.

## IX. RESUMEN DE LA EVIDENCIA EN SEGURIDAD

Con fines de orden, se han dispuesto los resultados completos de los meta-análisis de Wangs (2015), Mills (2009) y el ensayo clínico de Winston (2014) en el apartado anterior dado que los estudios abordaban tanto aspectos de eficacia como seguridad.

### a. META-ANÁLISIS/REVISIONES SISTEMÁTICAS

No se encontraron revisiones sistemáticas que aborden directamente la seguridad de anidulafungina en el tratamiento de pacientes adultos postrasplante hepático que requieren tratamiento dirigido o anticipado contra candidiasis invasiva o candidemia. Se presenta evidencia indirecta de la seguridad de anidulafungina en pacientes adultos con candidemia o candidiasis invasiva.

- **Evans J.D.W. et al (2014)** <sup>20</sup>

Si bien los primeros datos de estudios aleatorizados y observacionales que utilizan equinocandinas apuntan a una menor toxicidad renal, particularmente en comparación

<sup>20</sup> Evans JDW, Morris PJ, Knight SR. Antifungal prophylaxis in liver transplantation: A systematic review and network meta-analysis. *Am J Transplant.* 2014 Dec 1;14(12):2765–76.

con L-AmpB, el potencial de toxicidad hepática observado en este grupo de pacientes requiere más investigación. La eficacia y seguridad de las equinocandinas en este entorno se harán más claras cuando estén disponibles los resultados de los ensayos en curso que comparan L-AmpB con anidulafungina y fluconazol con anidulafungina.

## b. REPORTE DE REACCIONES ADVERSAS

### LEXICOMP<sup>21</sup>

Las siguientes reacciones e incidencias adversas a los medicamentos se derivan del etiquetado del producto a menos que se especifique lo contrario.

> 10%:

- Sistema nervioso central: Hipotensión (15%), hipertensión (12%), edema periférico (11%)
- Sistema nervioso central: Insomnio (15%)
- Endocrino y metabólico: Hipokalemia ( $\leq 25\%$ ), hipomagnesemia (12%)
- Gastrointestinal: Náusea (7 a 24%), diarrea (9% a 18%), vómitos (7% a 18%)
- Genitourinario: Infección del tracto urinario (15%)
- Hepático: Fosfatasa alcalina sérica incrementada (12%)
- Infección: Bacteremia (18%)
- Respiratoria: Disnea (12%)
- Miscelánea: Fiebre (9% a 18%)

2% a 10%:

- Cardiovascular: Trombosis venosa profunda (10%), dolor de pecho (5%)
- Sistema nervioso central: Confusión (8%), dolor de cabeza (8%), depresión (6%)
- Dermatológico: úlcera decúbito (5%)
- Endocrino y metabólico: hipoglicemia (7%), deshidratación (6%), hiperglicemia (6%), hiperkalemia (6%),
- Gastrointestinal: Constipación (8%), dispepsia (7%), dolor abdominal (6%), candidiasis oral (5%)
- Hematológicos y oncológicos: anemia (8% a 9%), leucocitosis (5% a 8%), trombocitemia (6%)
- Hepático: aumento de las transaminasas séricas ( $\leq 5\%$ )
- Infección: sepsis (7%)
- Neuromuscular y esquelético: dolor de espalda (5%)
- Renal: aumento de la creatinina sérica (5%)
- Respiratorio: derrame pleural (10%), tos (7%), neumonía (6%), dificultad respiratoria (6%)

<2%, postcomercialización y / o informes de casos: shock anafiláctico, anafilaxia, angioedema, fibrilación auricular, trastorno de la coagulación sanguínea, visión borrosa, broncoespasmo, colestasis, infección por clostridium, diaforesis, mareos, anomalías en el ECG (incluidos cambios en el ECG: intervalo QT prolongado). ), eritema, dolor ocular, rubor, insuficiencia hepática, necrosis hepática, hepatitis, sofocos, aumento de amilasa, aumento de nitrógeno ureico en sangre, aumento de creatina fosfoquinasa, aumento de gamma-glutamil transferasa, aumento de bilirrubina sérica, aumento de lipasa sérica, reacción relacionada con la perfusión tiempo de protrombina prolongado, prurito,

<sup>21</sup> UptoDate. Lexicomp. Anidulafungin: Drug information [Internet]. 2021 [cited 2021 Feb 8]. Available from: <https://www.uptodate.com>

bloqueo de rama derecha, escalofríos, convulsiones, arritmia sinusal, erupción cutánea, trombocitopenia, tromboflebitis, urticaria, contracciones ventriculares prematuras, alteración visual.

### Food and Drug Administration (FDA)<sup>22</sup>

En la siguiente tabla se incluyen las reacciones adversas por cualquier causa (términos MedDRA) procedentes de 840 sujetos que recibieron la dosis de 100 mg de anidulafungina, y que fueron notificadas como muy frecuente ( $\geq 1/10$ ), frecuente (de  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuente (de  $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ), raro (de  $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ), muy raro ( $< 1/10.000$ ), así como de las notificaciones espontáneas con frecuencia desconocida (que no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Tabla de reacciones adversas

Sistema de Clasificación de Órganos	Muy frecuente $>1/10$	Frecuente $>1/100$ a $<1/10$	Poco frecuente $>1/1000$ a $<1/100$	Raro $>1/10000$ a $<1/1000$	Muy raro $<1/10000$	No conocida
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			Coagulopatía			
Trastornos del sistema inmunológico						Shock anafiláctico, reacción anafiláctica
Trastorno del metabolismo y de la nutrición	Hipopotasemia	Hiperglucemia				
Trastornos del sistema nervioso		Convulsiones, cefalea				
Trastornos vasculares		Hipotensión, hipertensión	Rubor, sofocos			
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Broncoespasmo, disnea				
Trastornos gastrointestinales	Diarrea, náusea	Vómitos	Dolor en la parte superior del abdomen			
Trastornos hepatobiliares		Niveles aumentados de alanina aminotransferasa, niveles aumentados de fosfatasa alcalina en sangre, niveles aumentados de aspartato aminotransferasa,	Niveles aumentados de gamma glutamilo transferasa			

<sup>22</sup> U.S. Food and Drug Administration (FDA). Pfizer Inc. ERAXIS (anidulafungin) [Internet]. 2006 [cited 2021 Feb 3]. Available from: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2006/021632s000,021948s000lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2006/021632s000,021948s000lbl.pdf)



		niveles aumentados de bilirrubina en sangre, colestasis				
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Erupción, prurito	Urticaria			
Trastornos renales y urinarios		Niveles aumentados de creatinina en sangre				
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración			Dolor en el lugar de la perfusión			

## X. RESUMEN DE DISPONIBILIDAD

La anidulafungina es un medicamento no incluido en el PNUME<sup>23</sup>.

La anidulafungina es un medicamento que cuenta con registro sanitario vigente en el país<sup>24</sup>.

Para determinar la disponibilidad de la indometacina en el mercado nacional se realizó la búsqueda en la página web del Observatorio de Productos Farmacéuticos encontrándose disponible en el mercado peruano<sup>25</sup>.

## XI. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA DE COSTOS

En la página web del Sistema Nacional de Información de Precios del Observatorio de Productos Farmacéuticos de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas del Ministerio de Salud se encontró registro de precio de anidulafungina (Ecalta 100 mg ®) en el mercado peruano<sup>25</sup>.

El precio mínimo por unidad en Sector Privado es de S/ 1006.14 (mil seis soles con catorce céntimos) y el precio máximo es de S/ 1666.67 (mil seiscientos sesenta y seis con sesenta y siete céntimos). El precio mínimo en el sector público registrado en esta base es de S/ 995.95 (novecientos noventa y cinco soles con noventa y cinco céntimos).

Adicionalmente, se realizó una búsqueda a través de la aplicación web del SISMED en el departamento de Lima<sup>26</sup>, encontrándose el siguiente registro:

<sup>23</sup> Ministerio de Salud. Resolución Ministerial N° 1361-2018-MINSA. Documento Técnico: "Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales para el Sector Salud" Perú 2018 [Internet]. Lima: Ministerio de Salud; 2018 [cited 2021 Jan 21]. Available from: [http://www.digemid.minsa.gob.pe/UpLoad/UpLoaded/PDF/Normatividad/2018/RM\\_1361-2018.pdf](http://www.digemid.minsa.gob.pe/UpLoad/UpLoaded/PDF/Normatividad/2018/RM_1361-2018.pdf)

<sup>24</sup> Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas del Ministerio de Salud. Registro de Productos Farmacéuticos [Internet]. 2020 [cited 2021 Jan 21]. Available from: <http://www.digemid.minsa.gob.pe/ProductosFarmaceuticos/principal/pages/Default.aspx>

<sup>25</sup> Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas del Ministerio de Salud. Registro de Productos Farmacéuticos. Indometacina: Observatorio Peruano de Productos Farmacéuticos [Internet]. 2020 [cited 2021 Jan 21]. Available from: <http://observatorio.digemid.minsa.gob.pe/>

<sup>26</sup> Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas del Ministerio de Salud. Sistema Integrado de Suministro de Medicamentos e Insumos Médico-Quirúrgicos. Consulta sobre disponibilidad de medicamentos [Internet]. 2020 [cited 2021 Feb 8]. Available from: <https://appsalud.minsa.gob.pe/consolida/portalsismed/RepPrecioMedicamento.aspx>



Provincia	Distrito	Código	Establecimiento	Precio
Lima	Lima	06208	Instituto Nacional Materno Perinatal	1,003.99
Lima	San Borja	16918	Instituto Nacional de Salud Niño San Borja	1,003.90

## XII. RESUMEN DEL ESTATUS REGULATORIO

### a. AGENCIAS REGULADORAS

MEDICAMENTO	INDICACIONES APROBADAS			
	Foods and Drugs Administration <sup>27</sup>	Agencia Europea de Medicamentos - Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios <sup>28</sup>	UK Medicines & Healthcare products Regulatory Agency <sup>29</sup>	Australian Government – Department of Health – Therapeutic Goods Administration <sup>30</sup>
Anidulafungina	Candidemia y otras formas de infecciones por Candida (absceso intraabdominal y peritonitis). No se ha estudiado en endocarditis, osteomielitis y meningitis debidas a Candida, y no se ha estudiado en un número suficiente de pacientes neutropénicos para determinar la eficacia en este grupo. Candidiasis esofágica. Se deben obtener muestras para cultivo de hongos y otros estudios de laboratorio relevantes (incluida la histopatología) antes de la terapia para aislar e identificar los organismos causales. La terapia puede instituirse antes de que se conozcan los resultados de los cultivos y otros estudios de laboratorio. Sin embargo, una vez que estos resultados estén disponibles, la terapia antifúngica debe ajustarse en consecuencia.	Tratamiento de candidiasis invasiva en pacientes adultos	Tratamiento de la candidiasis invasiva en pacientes adultos.	Anidulafungina pertenece a un grupo de medicamentos llamados equinocandinas que actúan previniendo el crecimiento de organismos fúngicos que causan su infección. Se usa para tratar infecciones fúngicas como candidiasis invasiva y candidemia. Se trata e infecciones fúngicas graves en el torrente sanguíneo o en tejidos u órganos como el esófago o los ojos.

<sup>27</sup> U.S. Food and Drug Administration (FDA). Pfizer Inc. ERAXIS (anidulafungin) [Internet]. 2006 [cited 2021 Feb 3]. Available from: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2006/021632s000,021948s000lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2006/021632s000,021948s000lbl.pdf)

<sup>28</sup> Agencia española de medicamentos y productos sanitarios. Laboratorios Normon S.A. Ficha técnica de Anidulafungina Normon 100 mg polvo para concentrado para solución para perfusión EFG [Internet]. 2019 [cited 2021 Feb 3]. Available from: [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/83990/FT\\_83990.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/83990/FT_83990.pdf)

<sup>29</sup> UK Electronic Medicines Compendium. Accord-UK Ltd. Anidulafungin 100mg Powder for Concentrate for Solution for Infusion, Summary of Product Characteristics (SmPC) [Internet]. 2019 [cited 2021 Feb 9]. Available from: <https://www.medicines.org.uk/emc/product/10698/smpc>

<sup>30</sup> Health Direct. Health On The Net. Pfizer Australia Pty Ltd. ERAXIS ® anidulafungin. Consumer Medicine Information [Internet]. 2020 Jul [cited 2021 Feb 9]. Available from: [https://media.healthdirect.org.au/medicines/GuildLink\\_Information/134398/CMI/pfceraxv10720.pdf](https://media.healthdirect.org.au/medicines/GuildLink_Information/134398/CMI/pfceraxv10720.pdf)



## b. LISTA MODELO DE MEDICAMENTOS ESENCIALES DE LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD

La anidulafungina no se encuentra en la 21va Lista Modelo de Medicamentos Esenciales, ni en la 7ma Lista Modelo de Medicamentos Esenciales para Niños de la Organización Mundial de la Salud<sup>31,32</sup>.

### XIII. RESUMEN DE LOS ASPECTOS MÁS SIGNIFICATIVOS

1. El Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI) – EsSalud solicitó la inclusión de Anidulafungina 100 mg inyectable intravenoso al PNUME, para el tratamiento de pacientes adultos postrasplante hepático que requieren tratamiento dirigido o anticipado contra candidiasis invasiva o candidemia, considerando la evidencia disponible actualmente. En la solicitud se reportan 76 casos anuales.
2. Anidulafungina es un lipopéptido semisintético sintetizado a partir del producto de fermentación de *Aspergillus nidulans*. La anidulafungina es una equinocandina, una clase de fármaco antimicótico que inhibe la síntesis de 1,3-β-D-glucano, un componente esencial de las paredes celulares de los hongos. Anidulafungina presenta actividad in vitro frente a *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. krusei* y *C. tropicalis*.
3. En el sumario UptoDate (Enero 2021) se considera como alternativa a la anidulafungina para profilaxis peri-trasplante hepático. En los sumarios de Dynamed (Enero 2019) y BMJ Best Practice (Noviembre 2018) no se hace referencia a su utilización en trasplante hepático, solo se refiere recomendaciones en estado de candidemia o candidiasis invasiva.
4. Respecto a las guías de práctica clínica, el documento "American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice (EE.U., 2018) recomienda el uso de anidulafungina como alternativa de terapia inicial para candidemia y candidiasis invasiva en receptores de trasplantes de órganos sólidos y como terapia empírica en caso de sospecha de candidiasis invasiva en UCI.
5. La Evaluación de Tecnología Sanitaria publicada el 2008 por la Scottish Medicines Consortium (Escocia), indica que su uso está restringido a pacientes que no pueden tolerar el fluconazol o tienen candidiasis invasiva resistente al fluconazol, sin embargo, esta recomendación no hace referencia directa sobre su uso en pacientes adultos postrasplante hepático.
6. No se encontraron revisiones sistemáticas que aborden directamente la eficacia y seguridad de anidulafungina en el tratamiento de pacientes adultos postrasplante hepático que requieren tratamiento dirigido o anticipado contra candidiasis invasiva o candidemia. Se presenta evidencia indirecta de la eficacia y seguridad de anidulafungina en pacientes adultos con candidemia o candidiasis invasiva
7. De los meta-análisis/revisiones sistemáticas sobre eficacia y seguridad:
  - Wang J-F (2015), refiere que las equinocandinas no eran significativamente diferentes de los triazoles en la infección por ruptura. Asimismo, que las equinocandinas pueden tener tasas más bajas de abandono del tratamiento por parte del paciente en comparación con los triazoles y que la mortalidad general no fue significativamente diferente.
  - Mills E (2009), reporta que el ensayo de anidulafungina a fluconazol fue a favor de anidulafungina para los resultados de tasa de respuesta global y eventos adversos, pero sin diferencia concluyente en la mortalidad.
  - En la revisión sistemática de Evans J.D.W. et al (2014), si bien los primeros datos de estudios aleatorizados y observacionales que utilizan equinocandinas apuntan a una

<sup>31</sup> World Health Organization. World Health Organization Model List of Essential Medicines for Children, 7th List [Internet]. Geneva; 2019 [cited 2020 Set 28]. Available from: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/325772/WHO-MVP-EMP-IAU-2019.07-eng.pdf?ua=1>

<sup>32</sup> World Health Organization. World Health Organization Model List of Essential Medicines, 21st List [Internet]. Geneva; 2019 [cited 2020 Set 28]. Available from: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/325771/WHO-MVP-EMP-IAU-2019.06-eng.pdf?ua=1>



menor toxicidad renal, particularmente en comparación con L-AmpB, el potencial de toxicidad hepática observado en este grupo de pacientes requiere más investigación.

8. En los ensayos clínicos, Winston DJ et al (2014) concluye que la anidulafungina y el fluconazol tienen una eficacia similar para profilaxis antifúngica y se toleran bien en los receptores de trasplante de hígado. La profilaxis con anidulafungina puede ser beneficiosa en pacientes con alto riesgo de *Aspergillus* invasivo o que hayan recibido fluconazol antes del trasplante.
9. En los reportes de reacciones adversas, se presenta en más del 10%: hipotensión, hipertensión, edema periférico, hipokalemia, hipomagnesemia, náuseas, vómitos, diarrea, incremento de fosfatasa alcalina sérica, bacteremia, disnea y fiebre.
10. Anidulafungina es un medicamento no incluido en el PNUME vigente. Anidulafungina no se encuentra en la 21va Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la Organización Mundial de la Salud.
11. Anidulafungina 100 mg inyectable es un medicamento que cuenta con registro sanitario vigente en el país.

#### XIV. CONCLUSIÓN

En base a la revisión y análisis de la evidencia científica respecto al medicamento anidulafungina 100 mg inyectable en pacientes adultos postrasplante hepático que requieren tratamiento dirigido o anticipado contra candidiasis invasiva o candidemia, el Equipo Técnico acuerda **no incluir** el medicamento en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME).



## ANEXO 01 DESCRIPCIÓN DE LA ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA SISTEMÁTICA

Tabla 1. Estrategia de búsqueda para Medline/Pubmed/OVID Cochrane

Base de datos	Términos de búsqueda	Resultado	Seleccionados
Medline/Pubmed/OVID Cochrane	<p>Search: Treatment of invasive candidal infections: systematic review and meta-analysis. Filters: Meta-Analysis, Systematic Review</p> <p>((("therapeutics"[MeSH Terms] OR "therapeutics"[All Fields] OR "treatments"[All Fields] OR "therapy"[MeSH Subheading] OR "therapy"[All Fields] OR "treatment"[All Fields] OR "treatment s"[All Fields]) AND ("invasibility"[All Fields] OR "invasible"[All Fields] OR "invasion"[All Fields] OR "invasions"[All Fields] OR "invasive"[All Fields] OR "invasively"[All Fields] OR "invasiveness"[All Fields] OR "invasives"[All Fields] OR "invasivity"[All Fields]) AND ("candidiasis"[MeSH Terms] OR "candidiasis"[All Fields] OR ("candidal"[All Fields] AND "infections"[All Fields]) OR "candidal infections"[All Fields]) AND ("systematic review"[Publication Type] OR "systematic reviews as topic"[MeSH Terms] OR "systematic review"[All Fields]) AND ("meta analysis"[Publication Type] OR "meta analysis as topic"[MeSH Terms] OR "meta analysis"[All Fields])) AND (meta-analysis[Filter] OR systematicreview[Filter])</p> <p>Translations</p> <p>Treatment: "therapeutics"[MeSH Terms] OR "therapeutics"[All Fields] OR "treatments"[All Fields] OR "therapy"[Subheading] OR "therapy"[All Fields] OR "treatment"[All Fields] OR "treatment's"[All Fields]</p> <p>invasive: "invasibility"[All Fields] OR "invasible"[All Fields] OR "invasion"[All Fields] OR "invasions"[All Fields] OR "invasive"[All Fields] OR "invasively"[All Fields] OR "invasiveness"[All Fields] OR "invasives"[All Fields] OR "invasivity"[All Fields]</p> <p>candidal infections:: "candidiasis"[MeSH Terms] OR "candidiasis"[All Fields] OR ("candidal"[All Fields] AND "infections"[All Fields]) OR "candidal infections"[All Fields]</p> <p>systematic review: "systematic review"[Publication Type] .or. "systematic reviews as topic"[MeSH Terms] .or. "systematic review"[All Fields]</p>	21	0



	meta-analysis.: "meta-analysis"[Publication Type] .or. "meta-analysis as topic"[MeSH Terms] .or. "meta-analysis"[All Fields]		
Medline/Pubmed/OVID Cochrane	<p>Search: Anidulafungin versus fluconazole for invasive candidiasis Filters: Meta-Analysis, Systematic Review</p> <p>(("anidulafungin"[MeSH Terms] OR "anidulafungin"[All Fields]) AND ("versu"[All Fields] OR "versus"[All Fields]) AND ("fluconazole"[MeSH Terms] OR "fluconazole"[All Fields] OR "fluconazol"[All Fields] OR "fluconazole s"[All Fields]) AND ("candidiasis, invasive"[MeSH Terms] OR "candidiasis"[All Fields] AND "invasive"[All Fields]) OR "invasive candidiasis"[All Fields] OR ("invasive"[All Fields] AND "candidiasis"[All Fields]))) AND (meta-analysis[Filter] OR systematicreview[Filter])</p> <p>Translations</p> <p>Anidulafungin: "anidulafungin"[MeSH Terms] OR "anidulafungin"[All Fields] OR "anidulafungin's"[All Fields]</p> <p>versus: "versu"[All Fields] OR "versus"[All Fields]</p> <p>fluconazole: "fluconazole"[MeSH Terms] OR "fluconazole"[All Fields] OR "fluconazol"[All Fields] OR "fluconazole's"[All Fields]</p> <p>invasive candidiasis: "candidiasis, invasive"[MeSH Terms] OR ("candidiasis"[All Fields] AND "invasive"[All Fields]) OR "invasive candidiasis"[All Fields] OR ("invasive"[All Fields] AND "candidiasis"[All Fields])systematic review: "systematic review"[Publication Type] .or. "systematic reviews as topic"[MeSH Terms] .or. "systematic review"[All Fields]</p> <p>meta-analysis.: "meta-analysis"[Publication Type] .or. "meta-analysis as topic"[MeSH Terms] .or. "meta-analysis"[All Fields]</p>	1	1
Medline/Pubmed/OVID Cochrane	<p>Search: anidulafungina Filters: Meta-Analysis</p> <p>("anidulafungin"[MeSH Terms] OR "anidulafungin"[All Fields] OR "anidulafungina"[All Fields]) AND (meta-analysis[Filter])</p> <p>Translations</p> <p>anidulafungina: "anidulafungin"[MeSH Terms] OR "anidulafungin"[All Fields] OR "anidulafungina"[All Fields]</p>	5	4



<p>Medline/Pubmed/OVID Cochrane</p>	<p>Search: anidulafungina Filters: Clinical Trial, Clinical Trial, Phase I, Clinical Trial, Phase II, Clinical Trial, Phase III, Clinical Trial, Phase IV, in the last 10 years, Humans, Adult: 19+ years, Young Adult: 19-24 years, Adult: 19-44 years, Middle Aged + Aged: 45+ years, Middle Aged: 45-64 years, Aged: 65+ years, 80 and over: 80+ years</p> <p>("anidulafungin"[MeSH Terms] OR "anidulafungin"[All Fields] OR "anidulafungina"[All Fields]) AND ((y_10[Filter]) AND (clinicaltrial[Filter] OR clinicaltrialphasei[Filter] OR clinicaltrialphaseii[Filter] OR clinicaltrialphaseiii[Filter] OR clinicaltrialphaseiv[Filter]) AND (humans[Filter]) AND (alladult[Filter] OR youngadult[Filter] OR adult[Filter] OR middleagedaged[Filter] OR middleaged[Filter] OR aged[Filter] OR 80andover[Filter]))</p> <p>Translations</p> <p>anidulafungina: "anidulafungin"[MeSH Terms] OR "anidulafungin"[All Fields] OR "anidulafungina"[All Fields]</p>	<p>21</p>	<p>1</p>
---	--	-----------	----------