



PERÚ

Ministerio
de Trabajo
y Promoción del Empleo

Seguro Social de Salud
EsSalud

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

**DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA
SANITARIA N.º 030-DETS-IETSI-2024
EFICACIA Y SEGURIDAD DE AMFOTERICINA B LIPOSOMAL EN
PACIENTES CON INFECCIÓN SISTÉMICA POR CÁNDIDA SPP. CON
DISEMINACIÓN A ÓRGANO BLANCO, Y RESISTENCIA Y/O
REACCIÓN ADVERSA A FLUCONAZOL O CASPOFUNGINA**

Documento elaborado según Resolución de Institución de Evaluación de
Tecnologías en Salud e Investigación N.º 14-IETSI-ESSALUD-2024

**DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS - DETS
INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E
INVESTIGACIÓN - IETSI
SEGURO SOCIAL DE SALUD - ESSALUD**

Diciembre, 2024



EQUIPO REDACTOR

1. Maribel Marilu Castro Reyes - gerente, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. IETSI - EsSalud.
2. Veronica Victoria Peralta Aguilar - subgerente, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias. IETSI – EsSalud.
3. Andrea Mercedes Rivera Santillán - directora, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. IETSI – EsSalud.
4. Lucy Jesus Gendrau Castillo - directora, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. IETSI – EsSalud.
5. Suzanne Pamela Ramírez Lamas - profesional que presta servicios especializados para el IETSI.

CONFLICTO DE INTERÉS

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

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud – EsSalud.

CITACIÓN

IETSI - EsSalud. Eficacia y seguridad de la amfotericina B liposomal en pacientes con infección sistémica por *Cándida spp.* con diseminación a órgano blanco, y resistencia y/o reacción adversa a fluconazol o caspofungina. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 030-DETS-IETSI-2024. Lima, Perú: IETSI – EsSalud; 2024.

RESUMEN EJECUTIVO

I. ANTECEDENTES

En el marco de la metodología *ad hoc* para evaluar solicitudes de tecnologías sanitarias, aprobada mediante Resolución de Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación N.º 111-IETSI-ESSALUD-2021, y ampliada mediante Resolución de Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación N.º 14-IETSI-ESSALUD-2024, se ha elaborado el presente dictamen sobre la evaluación de la eficacia y seguridad de la amfotericina B liposomal en pacientes con infección sistémica por *Candida spp.* con diseminación a órgano blanco, y resistencia y/o reacción adversa a fluconazol o caspofungina.

Así, siguiendo los procedimientos establecidos en la Directiva N.º 003-IETSI-ESSALUD-2016 (IETSI - EsSalud 2016), la Dra. Erika Cecilia Augurto Lescano, médico especialista en enfermedades infecciosas y tropicales del Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren de la Red Prestacional Sabogal, envió al IETSI la solicitud de uso del producto farmacéutico amfotericina B liposomal, no incluido en el Petitorio Farmacológico de EsSalud.

Con el objetivo de hacer precisiones a los componentes de la pregunta PICO, se llevó a cabo una reunión técnica con la Dra. Erika Cecilia Augurto Lescano y los representantes del equipo técnico del IETSI. Los especialistas clínicos sugieren que amfotericina B liposomal ofrecería beneficios en términos de eficacia y seguridad en los pacientes con la condición de interés, respecto a amfotericina B deoxicolato (alternativa actualmente disponible en EsSalud). Así, se estableció como pregunta PICO final la siguiente:

Tabla 1: Pregunta PICO validada con el especialista

P	Pacientes con infección sistémica por <i>Cándida spp.</i> con diseminación a órgano blanco, y resistencia y/o reacción adversa a fluconazol o caspofungina
I	Amfotericina B liposomal
C	Amfotericina B deoxicolato
O	Eficacia (respuesta clínica*) <ul style="list-style-type: none"> - Mortalidad - Sobrevida global Seguridad <ul style="list-style-type: none"> - Eventos adversos** Calidad de vida

*Negativización de hemocultivo, disminución de signos y síntomas atribuibles a la candidemia con diseminación a órgano blanco (ej. Fiebre y signos radiológicos) (Pappas et al., 2016).

**Eventos adversos durante cualquier momento del seguimiento.

II. ASPECTOS GENERALES

Las infecciones fúngicas invasivas (IFI) son aquellas infecciones causadas por hongos que pueden amenazar la vida (Hachem et al., 2008), siendo la candidiasis invasora (CI) la IFI más común. El 90% de las CI son causadas por: *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis* y *C. Krusei*. *Candida albicans* es la especie aislada con mayor frecuencia; sin embargo, en los últimos años ha aumentado el aislamiento de especies de *Cándida* no *albicans*, llegando a alrededor del 50% de los aislamientos (Pappas et al., 2016; Horn et al., 2009). Asimismo, *Candida spp.* es la cuarta causa más común de infección del torrente sanguíneo que afecta a más de 250 000 individuos a nivel mundial cada año y es responsable de más de 50 000 muertes (Guinea 2014; Kullberg y Arendrup 2015). La incidencia de cada especie varía en diferentes poblaciones de pacientes y regiones geográficas; en Latinoamérica predominan las especies *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis* (Nucci et al., 2010).

La CI puede ocurrir en presencia o ausencia de candidemia (presencia de especies de *Cándida* en sangre) (Pappas et al., 2016). La CI no es una entidad clínica única, sino más bien es un trastorno con innumerables manifestaciones clínicas que potencialmente afectan a cualquier órgano (Pappas et al., 2018). Algunos expertos han propuesto dividir las infecciones invasoras por *Cándida* en tres subgrupos: candidemia sin afectación profunda o visceral, candidemia con infección por *Cándida* profunda o visceral y candidiasis profunda (visceral) sin candidemia (Clancy y Nguyen 2013). Es así como, la CI incluye varios tipos de trastornos invasivos graves como candidemia, endocarditis, meningitis, endoftalmitis e infecciones profundas, como abscesos intraabdominales, peritonitis (inflamación del peritoneo, el tejido que cubre la pared interna del abdomen y los órganos abdominales) u osteomielitis (infección de los huesos), con o sin candidemia (Sawant y Khan 2017; Pappas et al. 2018). Los principales órganos blancos (órganos afectados) de la CI son el tracto genitourinario, globo ocular, sistema nervioso central (SNC), hígado, bazo, corazón, tejido celular subcutáneo, aparato locomotor y pulmón (Izquierdo y Santolaya 2014).

El *gold standard* para el diagnóstico de la CI es el hemocultivo, pero la sensibilidad varía entre un 21% a un 71%, esta depende de la frecuencia del muestreo y el volumen de sangre extraído. Es importante considerar que los aislamientos de *Candida spp.* de sitios distintos de la sangre pueden ser negativos en la CI, pero ante la sospecha de esta se requiere un tratamiento oportuno y dirigido (Benjamin et al., 2006).

La selección del tratamiento antifúngico inicial debe basarse en la exposición previa, intolerancia o contraindicación del paciente a un agente específico, a la gravedad de la enfermedad, a las comorbilidades, al lugar de la infección y a la susceptibilidad de la especie identificada. Es así, que las guías de práctica clínica (GPC) recomiendan como tratamiento inicial de la CI (*Candida spp.*) a las equinocandinas, como alternativas a la terapia inicial (tras la identificación de la especie de *cándida*) se tienen al fluconazol, al

voriconazol y a la amfotericina b (AmB) (Pappas et al., 2018). La duración del tratamiento es determinada por la respuesta clínica y micológica a la terapia; y en ausencia de compromiso de algún órgano debe ser por un mínimo de 14 días desde el primer hemocultivo negativo y la resolución de todos los signos clínicos de infección como fiebre e hipotensión (Hope et al., 2012). En los casos de infecciones profundas como el compromiso osteoarticular, la candidiasis crónica hepatoesplénica, intraabdominal o intracardiaca, el tratamiento es más prolongado (desde varias semanas a meses) hasta alcanzar una mejora clínica o radiológica (Pappas et al., 2016; O. A. Cornely et al., 2012).

La AmB es un antibiótico macrocíclico, poliénico, antifúngico, producido por *Streptomyces nodosus*, caracterizado por un anillo macrocíclico de lactona. Posee un dominio hidrofóbico y uno hidrofílico lo cual le da su característica anfipática que le confiere baja solubilidad en soluciones acuosas a pH fisiológico. Esto determina que requiera la formación de un complejo con otro agente para su uso clínico, el deoxicolato sódico. La amfotericina b deoxicolato (D-AmB) se une hasta en un 95% a las proteínas y se distribuye ampliamente por todo el organismo (hígado, bazo, líquido pleural, líquido peritoneal, articulaciones, cuerpo vítreo y humor acuoso), con un volumen de distribución de aproximadamente 4 l/Kg, concentraciones plasmáticas pico en un rango de 0,5 a 2 mcg/ml, una semivida plasmática inicial de 24 horas y una semivida de eliminación de aproximadamente 15 días. Su mecanismo de acción consiste en la unión de la molécula hidrofóbica al ergosterol o colesterol de la membrana celular, alterando la permeabilidad celular y causando citotoxicidad o la muerte celular (Botero, Puentes-Herrera, y Cortés 2014) (Ficha técnica Amphotret, DIGEMID). A pesar de una eficacia clínica a nivel del sistema nervioso central, tiene una escasa penetración en las meninges (McEvoy 1996). La dosis en micosis invasivas es de 0,5 a 1 mg/Kg/día por vía endovenosa y no requiere ajuste por disfunción renal (Drew y Perfect 2022). El tiempo de infusión es de 4 a 6 horas, se ha administrado en tiempos más cortos como 45 a 60 minutos, pero las reacciones relacionadas con la infusión (náuseas, vómitos, escalofríos, rigidez entre otros) pueden ser más frecuentes (Gallis, Drew, y Pickard 1990). La administración de premedicación debe ser considerada para prevenir reacciones relacionadas a la infusión y nefrotoxicidad (Gigliotti et al., 1987).

Los efectos adversos de la D-AmB son, a nivel renal, azoemia, elevación de la creatinina sérica, hipocalcemia, hipostenuria, acidosis tubular renal y nefrocalcinosis. Asimismo, se describen eventos adversos relacionados a otros sistemas, tales como: fiebre y escalofríos durante la infusión, anorexia, náuseas, vómitos, diarrea, dispepsia, dolor epigástrico, cefalea, disnea, broncoespasmo, arritmias, anemia normocítica normocrómica, entre otros (Ficha técnica Amphotret, DIGEMID). Se ha descrito una disminución reversible y transitoria de la tasa de filtración glomerular (TFG) en el 5 al 80% de los pacientes (dependiente de la población y de la definición de nefrotoxicidad). La insuficiencia renal grave debida al uso único y no concomitante con otros medicamentos (diuréticos, aminoglucósidos, quimioterápicos) de la D-AmB es menos

común (Harbarth et al., 2001; Bates et al., 2001; Walsh et al., 1999; M. A. Fisher et al., 1989).

Las formulaciones lipídicas de AmB surgen en un intento de reducir la toxicidad asociada con D-AmB (Wong-Beringer, Jacobs, y Guglielmo 1998; Slain 1999). La preparación liposomal de la amfotericina B, penetra la pared celular de forma extracelular e intracelular. Es fungistática o fungicida según la concentración que se alcance en los líquidos corporales y la sensibilidad del hongo (U.S. Food and Drug Administration 2020; DIGEMID - MINSA 2020a). Se encuentra disponible en polvo para dispersión para perfusión en viales que contienen 50 mg de AmB encapsulada en liposomas para la administración intravenosa. La D-AmB ha sido y sigue siendo indicada para el tratamiento de CI, pero sus efectos adversos podrían limitar su uso.

La amfotericina B liposomal (L-AmB), a nivel internacional, se encuentra bajo los nombres comerciales de Abecet® y Ambisome®. Ha sido autorizada por la *Food drug administration* (FDA) para el tratamiento de pacientes con infecciones por especies de *Aspergillus*, *Candida* y/o *Criptococo* refractarias a la D-AmB, o en quienes la insuficiencia renal o la toxicidad inaceptable impiden el uso de esta (U.S. Food and Drug Administration 2020). A nivel nacional, por la DIGEMID, para el tratamiento de micosis sistémicas y/o profundas graves, como la Candidiasis diseminada (DIGEMID - MINSA 2020c; DIGEMID - MINSA 2020a).

La L-AmB no se encuentra incluida en el Petitorio Farmacológico de EsSalud (IETSI-EsSalud 2020), pero ha sido autorizado por el IETSI para su uso en pacientes pediátricos con infección fúngica invasiva, inmunocomprometidos y con intolerancia o contraindicación a D-AmB (Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 005-DETS-IETSI-2024). El detalle de su registro se muestra en la Tabla 2.

Tabla 2. Listado de registros sanitarios vigentes de L-AmB y D-AmB autorizados por la DIGEMID

Nombre (tipo de Amb)	Registro sanitario y fecha de vigencia	Presentación	Titular	Costo por Unidad	Costo por tratamiento***
Ambisome (L-AmB)	EE06393 24/09/2023 (en proceso de reinscripción)	Vial con 50 mg polvo para solución para perfusión	Logistic Business Services SAC	S/ 957a1245*	S/ 140 679.00 a S/ 183 015.00
Amphonex 50 mg (L-AmB)	EE05171 04/08/2027	Vial con 50 mg, polvo para dispersión para perfusión	Pharmaris Peru SAC	S/ 203.83**	S/ 29 963.01

Amphotret 50 mg (D-AmB)	EE07834 31/05/2022 (en proceso de reinscripción)	Vial con 50 mg, polvo para solución inyectable	Pharmaris Peru SAC	S/ 17.80**	S/ 747.60
-------------------------------	---	---	-----------------------	------------	-----------

*Observatorio de precios de DIGEMID, consultado el 1 de agosto del 2024

** Fuente SAP (EsSalud) acceso el 1 de agosto del 2024.

*** En base a un paciente de 70 kg, con candidemia con una dosis de L-AmB de 5mg/Kg/d y de una dosis de D-AmB de 1 mg/kg/d para un tratamiento de 3 semanas de duración. Cabe señalar que el tiempo dependerá del compromiso del órgano afectado y de la evolución del paciente, por lo que puede ser más prolongado.

De acuerdo con la información de la ficha técnica de la L-AmB, la dosis inicial recomendada para la infección sistémica por *Cándida* es de 3 a 5 mg/kg/día por infusión intravenosa en un periodo aproximado de 120 minutos. La dosis y la velocidad de la infusión deben individualizarse según las necesidades de cada paciente para garantizar la máxima eficacia y minimizar la toxicidad sistémica o los eventos adversos. Su volumen de distribución es de 0,10 l/kg a 0,44 l/kg, lo que resulta en altas concentraciones séricas (7,3 mcg/ml a 83,7 mcg/ml) y una vida media de eliminación más corta (11 ml/h/kg a 51 ml/h/kg) (Adler-Moore et al., 2019; Andreas H. Groll et al., 2019) (Ficha técnica Amphonex, DIGEMID).

Las reacciones adversas más frecuentes son hipocalemia, hiponatremia, hipomagnesemia, hiperglicemia, cefalea, taquicardia, hipotensión, vasodilatación, rubefacción, disnea, náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal, alteración en las pruebas de función hepática, hiperbilirrubinemia, incremento de fosfatasa alcalina, exantema, dolor de espalda, incremento de creatinina, incremento de nitrógeno ureico, dolor de pecho, rigidez y fiebre (Ficha técnica Amphonex, DIGEMID).

Actualmente en EsSalud, los pacientes con infección sistémica por *Candida spp.* con diseminación a órgano blanco, con resistencia y/o reacción adversa a fluconazol o caspofungina tienen disponible el uso de D-AmB. No obstante, los especialistas clínicos de la institución consideran que el uso de L-AmB, en comparación con D-AmB, podría ser más eficaz (resultados clínicos) y seguro; así como mejorar la calidad de vida de estos pacientes.

Por lo tanto, el objetivo del presente dictamen preliminar fue evaluar la mejor evidencia disponible sobre la eficacia y seguridad de la L-AmB en comparación con la D-AmB en pacientes con infección sistémica por *Candida spp.* con diseminación a órgano blanco, en aquellos que presentan resistencia y/o reacción adversa a fluconazol o caspofungina.

III. METODOLOGÍA

Se realizó una búsqueda sistemática de la literatura con el objetivo de identificar evidencia sobre la eficacia y seguridad de la L-AmB en comparación con la D-AmB para pacientes con infección sistémica por *Candida spp.* con diseminación a órgano blanco,

y resistencia y/o reacción adversa a fluconazol o caspofungina. Se utilizaron las bases de datos PubMed, Cochrane Library y LILACS, priorizándose la evidencia proveniente de ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECA).

Asimismo, se realizó una búsqueda dentro de bases de datos pertenecientes a grupos que realizan evaluación de tecnologías sanitarias (ETS) y guías de práctica clínica (GPC), incluyendo el *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), la Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas (BRISA) y páginas web de sociedades especializadas en candidiasis como *American Thoracic Society* (ATS), *Infectious Diseases Society of America* (IDSA), *European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases* (ESCMID) y *European Conference on Infections in Leukaemia* (ECIL). Se hizo una búsqueda adicional en la página de información clínica en HIV/SIDA del Instituto Nacional de Salud de Estados Unidos (<https://clinicalinfo.hiv.go/en>), la página web del Registro administrado por la Biblioteca Nacional de Medicina de los Estados Unidos (<https://clinicaltrials.gov/>) e *International Clinical Trial Registry Platform* (ICTRP) (<https://apps.who.int/trialsearch/>), para poder identificar ensayos clínicos en curso o que no hayan sido publicados.

La búsqueda bibliográfica inicial incluyó RS de ECA fase III, ECA de fase III, GPC, ETS que respondan a la pregunta PICO de interés del presente dictamen. Debido a que no se identificaron ECA de fase III que respondieran a la pregunta PICO, se optó por ampliar la búsqueda e incluir estudios ECA de fase II y observacionales comparativos que respondan a la pregunta PICO; así como ECA pivotaes realizados en una población más amplia. Además, se incluyeron estudios de pacientes con diagnóstico de infecciones fúngicas invasivas, no únicamente candidiasis invasora. Los estudios encontrados en esta última búsqueda fueron revisados y seleccionados por un solo evaluador. Con respecto a las GPC, se priorizaron las guías que utilizaron una metodología basada en la búsqueda sistemática de evidencia y además contaron con un sistema de gradación de las recomendaciones brindadas. Se incluyeron GPC sobre Candidiasis y CI que brindarán recomendaciones en relación con las terapias antifúngicas para pacientes con nefrotoxicidad o intolerancia a otras terapias antifúngicas. La búsqueda se limitó a estudios en inglés y español. Se excluyeron las series de casos, los reportes de casos, las cartas al editor, los comentarios, las editoriales, los resúmenes de congresos y los estudios in vitro.

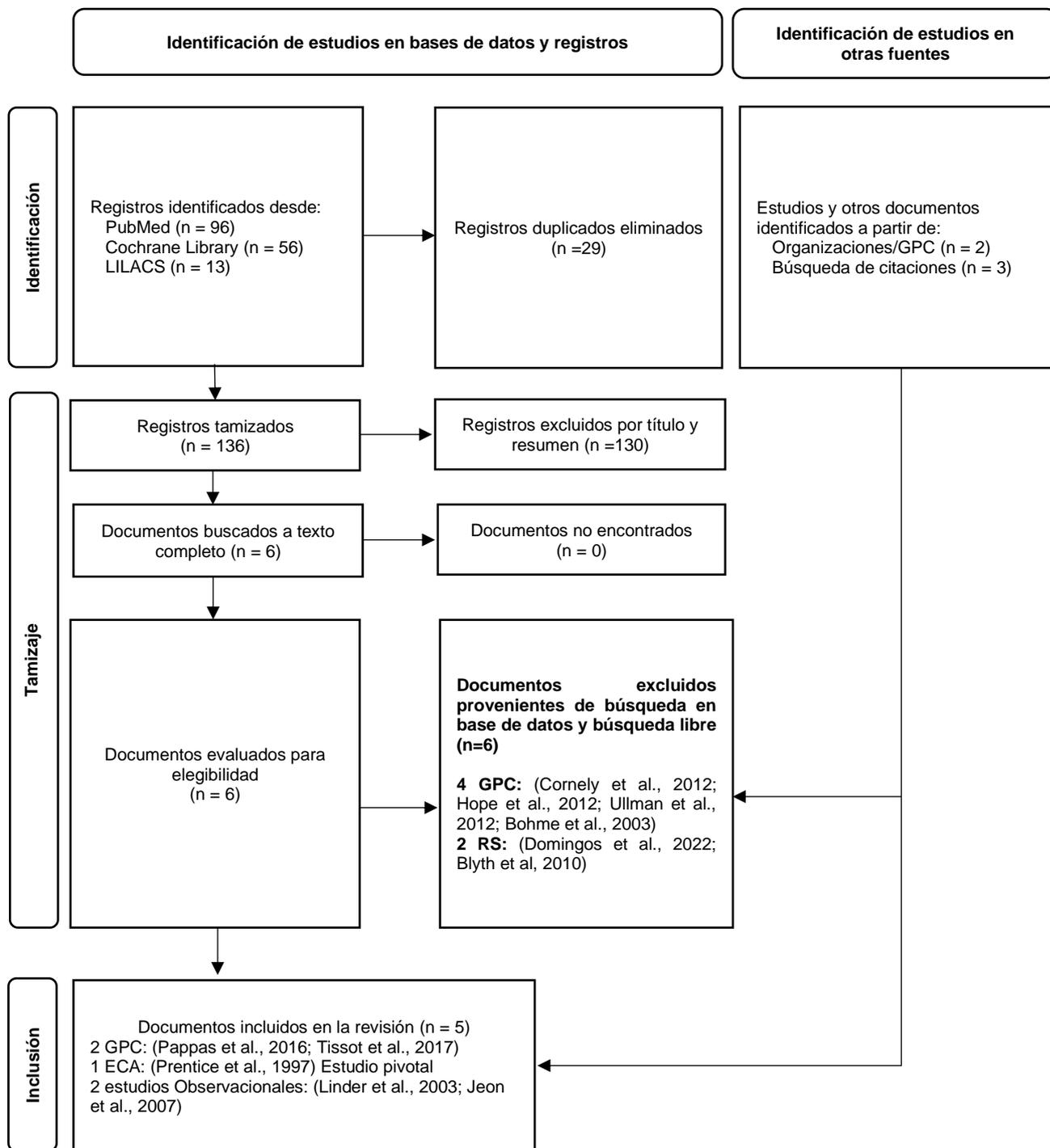
Los registros obtenidos de la búsqueda bibliográfica fueron importados al aplicativo web Rayyan (<http://rayyan.qcri.org/>) para una revisión manual por título y resumen. La selección de los estudios fue llevada a cabo en dos fases. La primera fase consistió en la revisión de los títulos y los resúmenes por dos evaluadores de manera independiente, lo que permite preseleccionar los estudios a incluir y/o los que requerían más información para decidir. En la segunda fase, uno de los evaluadores revisó a texto completo los registros incluidos en la primera fase y realizó la selección final de los estudios. Los descriptores, estrategias de búsqueda y los resultados obtenidos en las

diferentes bases de datos se presentan en las Tablas 1, 2 y 3 del Material suplementario. El proceso de selección de la evidencia incluida en el presente dictamen se muestra en la Figura 1 de la sección de resultados.

Para el análisis crítico de los documentos incluidos en el presente dictamen se emplearon distintas herramientas, seleccionadas según el tipo de documento. Para las GPC se utilizaron los dominios 3 y 6 del *Appraisal of Guidelines Research & Evaluation II (AGREE-II)*; para las RS, la herramienta *A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews 2 (AMSTAR-2)*; para los ECA, la herramienta *Risk of Bias (RoB) de Cochrane*; y para los estudios no aleatorizados, la herramienta *Risk of Bias in Non-randomized Studies- of interventions (ROBINS-I)*. Además, se consideraron conceptos epidemiológicos y estadísticos que van más allá del alcance de las herramientas previamente mencionadas. Este enfoque permitió analizar los resultados de la evidencia las limitaciones metodológicas de cada uno de los documentos, así como su aplicabilidad para el contexto de EsSalud.

IV. RESULTADOS

Figura 1: Flujograma de selección de bibliografía encontrada



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

La búsqueda bibliográfica se realizó el 23 de mayo del 2024, se identificaron dos GPC (Pappas et al., 2016; Tissot et al., 2017), un ECA (Prentice et al., 1997) y dos estudios observacionales (Jeon et al., 2007; Linder et al., 2003).

V. ANÁLISIS DE LA EVIDENCIA

El objetivo del presente dictamen preliminar es evaluar la eficacia y seguridad de L-AmB en comparación con D-AmB en pacientes con infección sistémica por *Candida spp.* con diseminación a órgano blanco, y resistencia y/o reacción adversa a fluconazol o caspofungina. No se identificaron ECA fase III o fase II comparativos, ni RS de ECA, ni ETS que respondan a la pregunta pico de interés para el presente dictamen.

La GPC de Pappas et al., publicada en 2016 de la IDSA (*Infectious Disease Society of America*) para el manejo de candidiasis brinda pautas de tratamiento de acuerdo con la localización de la infección por *Cándida* en población pediátrica y de adultos (Pappas et al., 2016). Así, emite recomendaciones para poblaciones con resistencia a antifúngicos y para una población más amplia sin resistencia. Se priorizarán las recomendaciones a poblaciones con resistencia porque se aproximan a la pregunta PICO, adicionalmente se incluyeron las recomendaciones para una población más amplia (sin resistencia) por dirigir sus recomendaciones a un órgano blanco.

Con respecto a las recomendaciones en pacientes con resistencia, se presentan las recomendaciones para tres indicaciones distintas: i) Se recomienda el uso de formulaciones lipídicas de AmB en pacientes no neutropénicos con candidemia, con intolerancia, disponibilidad limitada o resistencia a otros agentes antifúngicos (recomendación fuerte, nivel de evidencia alto), la cual se basa en un ensayo clínico de fase 3 que compara las formulaciones lipídicas con una equinocandina (Micafungina) en pacientes con candidemia y CI (Kuse et al., 2007), dentro de sus recomendaciones no contempla el uso de D-AmB. ii) Se recomienda el uso de L-AmB 3-5 mg/kg IV en la coriorretinitis resistente a fluconazol/voriconazol (recomendación fuerte, evidencia de baja calidad), esta se basa en estudios en animales donde se halló que L-AmB alcanza concentraciones más elevadas comparadas con D-AmB (Goldblum et al., 2002), en los casos de compromiso macular se contempla agregar a la terapia D-AmB intravítreo (recomendación fuerte, nivel de evidencia bajo), se basa en dos artículos de revisión (Chhablani 2011; Essman et al., 1997); y iii) se recomienda el uso de D-AmB en pielonefritis y cistitis por *Cándida*. En especies de *Cándida* resistentes a fluconazol se recomienda el uso de D-Amb 0,3-0,6 mg/kg (recomendación fuerte, evidencia de bajo nivel), la cual se basa en un reporte de 12 episodios de candiduria persistente (presencia de *Cándida* en orina durante un periodo de al menos dos semanas) sintomática que recibieron una dosis de D-AmB y que se resolvió en 8 de 11 pacientes (J. F. Fisher et al., 2003). Cabe señalar que no se describe el uso de L-AmB como opción terapéutica para estos pacientes (pielonefritis y cistitis).

Adicionalmente, se presentan las recomendaciones dirigidas a una población más amplia, que no considera la resistencia y/o reacción adversa a fluconazol o caspofungina, pero sus recomendaciones se presentan según el órgano blanco afectado. Se recomienda el uso de formulaciones lipídicas de AmB con o sin flucitosina para cuatro indicaciones: candidiasis crónica diseminada a una dosis de 3-5 mg/kg (recomendación fuerte; evidencia de baja calidad), basado en reportes de casos, series de casos, estudios de cohorte, y experiencia clínica (Ellis et al., 2001; Steinbach et al., 2005); en Infección intravascular por Cándida a una dosis de 3-5 mg/kg con o sin flucitosina (recomendación fuerte; evidencia de baja calidad), basado en reportes de casos, series de casos, estudios de cohorte, y experiencia clínica (Ellis et al., 2001; Steinbach et al., 2005); en infecciones osteoarticulares a una dosis de 3-5 mg/kg por al menos 2 semanas, seguido de fluconazol 6 mg/kg por 6 a 12 meses (recomendación débil; evidencia de baja calidad) basado en reportes de casos y series de casos (Miller y Mejicano 2001; Slenker, Keith, y Horn 2012) y; en candidemia en pacientes neutropénicos a una dosis de 3-5 mg/kg (recomendación fuerte, moderado nivel de evidencia), basado en dos estudios que comparan caspofungina con D-AmB en CI (Mora-Duarte et al., 2002) y en un ECA de fase III que comparó micafungina con L-AmB en candidemia y CI (Kuse et al., 2007). Cabe señalar que para estos pacientes no se describió alguna recomendación sobre el uso de D-Amb.

Con respecto a neonatos se describen dos indicaciones donde D-AmB es el tratamiento de elección. La primera, recomienda el uso de D-Amb como primera opción en pacientes con candidemia y CI (recomendación fuerte, moderado nivel de evidencia), basado en un estudio de cohorte (Linder et al., 2003) que será descrito más adelante. Así también, describen que el uso de formulaciones lipídicas a una dosis de 3-5 mg/kg es una alternativa y que debe ser usado con precaución, particularmente en la presencia de compromiso del tracto urinario (recomendación débil, bajo nivel de evidencia). Esta recomendación se basó en un estudio comparativo observacional que halló que los neonatos tratados con formulaciones lipídicas de AmB tenían mayor mortalidad que aquellos tratados con D-AmB o fluconazol (Ascher et al. 2012). La segunda, recomienda el uso de D-Amb en neonatos con infección del SNC, a una dosis de 1 mg/kg (recomendación fuerte, moderado nivel de evidencia) y como alternativa recomienda el uso de L-AmB 5 mg/kg (fuerza de la recomendación fuerte, nivel de evidencia de baja calidad). Estas recomendaciones se basaron en dos estudios realizados en conejos donde se evalúan las cuatro formulaciones lipídicas de amfotericina B (A. H. Groll et al., 2000) y hallaron que la L-AmB y la D-AmB tuvieron una mayor eficacia a nivel cerebral comparado con las otras formulaciones lipídicas en un modelo de conejo con meningoencefalitis.

Finalmente, para los pacientes no neonatos con candidiasis del SNC la guía recomienda el uso de L-AmB con o sin flucitosina (recomendación fuerte; evidencia de baja calidad). Esta recomendación se basa en reportes, series de casos y un estudio realizado en conejos mencionado previamente (A. H. Groll et al., 2000). Asimismo, la guía

recomienda el uso de D-AmB en esta infección en pacientes en los que un dispositivo ventricular no puede ser removido y la administración del medicamento es a través de este e intraventricular (recomendación débil, bajo nivel de evidencia). Esta recomendación se basa en reportes de casos y artículos de revisión (Chen et al., 2004; Montero et al., 2000; Sánchez-Portocarrero et al., 2000).

Sobre la calidad metodológica se observa que, la guía describe métodos sistemáticos para la búsqueda de la evidencia, los criterios para su selección y los utilizados para formular las recomendaciones. Se detalla que un panel multidisciplinario de médicos expertos en enfermedades infecciosas estuvo a cargo de la revisión de la literatura y de emitir las recomendaciones de acuerdo con el sistema GRADE, además de contar con tres revisores externos. Se informa que anualmente se revisará la necesidad de actualizar la guía de acuerdo con nueva literatura existente. El financiamiento fue dado por la IDSA y los autores de la guía presentaron sus conflictos de interés, se halló que nueve de 11 autores presentaron vínculos con la empresa fabricante de la tecnología de interés (por haber recibido subvenciones y trabajar como médicos consultores), pero se menciona que se evaluó si el rol de un individuo debía limitarse como resultado de un conflicto en la emisión de las recomendaciones. Respecto a la relación entre cada una de las recomendaciones y las evidencias en las que se basan, la recomendación del uso de L-AmB o de D-AmB varía de acuerdo con el lugar de la infección y de la población (pediátrica o de adultos) como ya se mencionó, pero no precisan la superioridad de una AmB sobre otra en base a ECA. En algunas indicaciones sólo se contempla el uso L-AmB (Candidemia, Cistitis, Pielonefritis, Candidiasis crónica diseminada, Infección intravascular por Cándida e infecciones osteoarticulares) y no de D-AmB; en otras indicaciones solo el uso de D-AmB (neonatos con candidemia y CI) o se contempla el uso de ambas con diferentes grados de recomendación y/o niveles de evidencia (neonatos con infección del SNC en neonatos y no neonatos) y; en una indicación (coriorretinitis con compromiso macular) se considera agregar D-AmB intravítreo a la terapia IV con L-AmB. Es importante recalcar que en ninguna de las indicaciones se desaconseja el uso de D-AmB o se presenta evidencia que evalúe la intervención y el comparador de la pregunta PICO del presente dictamen. Tomando en cuenta lo descrito y de acuerdo con las recomendaciones de la GPC, no es posible indicar que existe superioridad de L-AmB sobre D-AmB. Además, hay indicaciones en las que el uso de D-AmB es la primera opción.

La GPC de Tissot et al., publicada en 2017, de la *European Conference on Infections in Leukemia* (ECIL), brinda recomendaciones para población general y pacientes con leucemia y trasplante de células madre hematopoyéticas con CI, aspergiliosis y mucormicosis (Tissot et al., 2017). Para el tratamiento de la CI, la guía recomienda que la L-AmB debe ser considerada una alternativa en caso de contraindicación a Equinocandinas en población general (Nivel de recomendación: AI) y pacientes hematológicos (Nivel de recomendación: AII). Esta recomendación se basa en dos ECA que comparan la eficacia y seguridad entre el uso de Micafungina y L-AmB para el

tratamiento de Candidiasis invasiva en población pediátrica y de adultos (Kuse et al., 2007; Oliver A. Cornely et al., 2011). Si bien la recomendación indica específicamente el uso de L-AmB, no precisa que este sea mejor o preferente a D-AmB; asimismo, no se citan estudios que comparen el uso de D-AmB y L-AmB.

Respecto a la calidad metodológica de la guía, si bien se describe que en las reuniones de la ECIL 5 y 6 se reunieron expertos del grupo de trabajo de terapia antifúngica (incluye más de 20 países europeos y no europeos) para realizar la búsqueda bibliográfica en las bases de datos de PubMed y Cochrane sobre información actualizada en CI, aspergiliosis y mucormicosis; no se detallan las estrategias de búsqueda ni se brinda más detalle de los términos utilizados. Se menciona que las recomendaciones fueron discutidas por el grupo de trabajo durante la sesión plenaria de las conferencias y de no alcanzar consenso eran sometidas a votación. La fuerza de las recomendaciones y el nivel de evidencia utilizaron el sistema de calificación de ECIL el cual se encuentra adecuadamente descrito en la guía. No se describe un procedimiento de actualización de la guía, pero se indica que las conferencias de la ECIL se llevan a cabo cada dos años y las recomendaciones basadas en la evidencia se elaboran luego de la evaluación de la literatura y la discusión entre especialistas de la mayoría de los países de Europa. No se detalla en la guía los conflictos de interés de los autores, se intenta acceder al enlace proporcionado en la publicación, pero no se halló la información.

Sobre el estudio de Jeon et al., este fue un estudio prospectivo, multicéntrico de controles históricos, cuyo objetivo fue comparar el uso de la L-AMB y la D-AmB en el tratamiento de candidiasis sistémica en infantes con muy bajo peso al nacer (Jeon et al., 2007). La población estuvo conformada por 26 infantes con muy bajo peso al nacer tratados con L-AmB, entre octubre del 2003 y julio del 2006, y 20 infantes con muy bajo peso al nacer tratados con D-AmB como control histórico (no se especificó el periodo de tiempo al que corresponde) todos con diagnóstico de CI y pertenecientes a cinco centros (el 71,7% del total de pacientes fue seleccionado de un solo centro y el resto se distribuyó entre los otros cuatro). El diagnóstico de candidiasis sistémica fue definido como la presencia de un hemocultivo positivo para *Candida spp.* con signos clínicos de infección sistémica, también se incluyeron pacientes con candidiasis clínica, la cual se definió como aquellos que presentaron hemocultivos negativos para *Cándida* con sospecha de sepsis debido a hallazgos clínicos o laboratoriales que no respondían a la administración de antibióticos por más de siete días. Del total de pacientes en el grupo L-AmB se aisló *Candida spp.* en un 73% (19/26) y en el grupo D-AmB se aisló en un 90% (18/20) de los casos. No hubo diferencias entre los grupos en sus características demográficas. Se evaluó la erradicación fúngica y la mortalidad. Los resultados no mostraron diferencia en la erradicación fúngica (84% en el grupo L-AmB y del 89% en el grupo D-AmB, con una p de 0,680) y en el tiempo de erradicación (9 ± 8 días en el grupo L-AmB y 10 ± 9 días en grupo D-AmB, $p=0.712$). La mortalidad total fue del 11%, no hubo diferencias entre los grupos ($p=0.868$). Sobre la seguridad, a nivel renal, los

investigadores definieron el incremento del 50% de la creatinina sérica basal como nefrotoxicidad, reportando que aquellos que recibieron D-Amb (55% [11/20]) presentaron un mayor porcentaje de pacientes con elevación de la creatinina sérica basal respecto a aquellos que recibieron L-AmB (21% [5/26]) ($p=0.029$); asimismo, informaron que la producción de orina no disminuyó significativamente después del tratamiento y fue similar entre los grupos de estudio (2,3 ml/kg/h en L-AmB vs 2,8 ml/kg/h en D-AmB, $p=0,116$) y los episodios de oliguria (producción de orina menor a 1 ml/kg/h), fueron similares entre los grupos ($p=0,118$). A nivel hepático, el incremento del 100% de las transaminasas respecto a su valor basal definido como hepatotoxicidad, se informó en un 25% de aquellos que recibieron L-AmB y en 65% en aquellos que recibieron D-AmB ($p=0.014$). No hubo diferencias estadísticamente significativas ($p=0,160$) en la presentación de hipocalcemia (potasio sérico <3 mmol/L) entre los grupos.

Dentro de las limitaciones de este estudio observacional, se halló un sesgo de selección y de ejecución, por el uso de controles históricos, lo cual podría ser una limitación debido a que tanto la población como la recopilación de la data puede diferir del grupo a comparar lo que podría sesgar los resultados y la exactitud del efecto del tratamiento, si bien no se hallan diferencias significativas entre las características basales de ambos grupos, se aprecia que aquellos que recibieron L-AmB tuvieron un menor peso al nacer, además que no se describe el periodo en el que fue recolectada esta data o los métodos de recolección de la misma, pudiendo afectar la validez de los resultados obtenidos. Además, se señala que es un estudio multicéntrico debido a que incluyó pacientes de cinco centros distintos, pero más del 70% de los pacientes pertenecían a un mismo centro, el resto de los centros incluyeron entre 1 y 3 participantes por brazo, lo que afecta la generalización de los resultados a una población más amplia. Sobre la evaluación de los efectos a nivel renal, cabe señalar que se definieron como la presencia de nefrotoxicidad a un incremento del 50% de la creatinina sérica basal o la presencia de oliguria, pero esta definición se basa en un estudio previo que comparó dos AmB lipídicas distintas en neonatos con septicemia por Cándida (Cetin et al., 2005) donde esta fue establecida por el investigador y no en base a una definición estandarizada lo que puede afectar la comparabilidad de los resultados con otros estudios y la validez de los mismos al no utilizar una definición estándar para un desenlace de seguridad.

En el estudio de Linder et al., del 2003, de cohorte prospectiva, el objetivo fue comparar la efectividad y la tolerabilidad de D-AmB, L-AmB y ABCD (AmB de dispersión coloidal) en el tratamiento de la infección neonatal del torrente sanguíneo por Cándida (Linder et al., 2003). Todas las drogas de estudio fueron administradas por vía periférica en una dosis de 1 mg/kg/d para D-AmB, 5 mg/kg/d para L-AmB y 3 mg/kg/d para ABCD (luego del primer día se administró a una dosis de 5 mg/kg/d). El grupo D-AmB recibió tratamiento por $19,3 \pm 13,4$ días, el grupo L-AmB por $19,0 \pm 7,6$ y el grupo ABDC por $17,4 \pm 8,2$ días. En los casos no complicados, el tratamiento se continuó durante 14 días después del último hemocultivo positivo. En los casos complicados con foco infeccioso persistente se continuó el tratamiento hasta la resolución de la lesión. La población

estuvo conformada por 56 infantes (4 a término y 52 pretérmino) hospitalizados en UCI, con diagnóstico de infección por *Cándida* en sangre, entre los años 1996-2000. De ellos, 34 recibieron D-AmB (aquellos con una creatinina (Cr) <1.2 mg/dl), 6 recibieron L-AmB y 16 recibieron ABCD (aquellos con una Cr \geq 1.2 mg/dl). Los valores de creatinina al inicio del estudio fueron de $0,8 \pm 0,4$ mg/dl para el grupo D-AmB, de $1,44 \pm 0,4$ para el grupo L-AmB y de $1,52 \pm 0,2$ para el grupo ABCD, con una $p < 0,001$. Las características basales mostraron diferencias estadísticamente significativas en la edad gestacional ($29,3 \pm 4,2$ semanas en el grupo D-AmB, $26,2 \pm 2,1$ en el grupo L-AmB y $25,2 \pm 1,8$ en el grupo ABCD, $p < 0,001$), siendo menor para los grupos L-AmB y ABCD, y el peso al nacer siendo más bajo para el grupo ABCD comparado con el D-AmB (779 ± 179 g en el grupo ABCD, 1197 ± 623 g en el grupo D-AmB, $p < 0,01$). La especie de *Cándida* más común fue *Candida albicans* (64,3%) seguida de *Candida parapsilosis* (7,1%).

Respecto a los resultados, no hubo diferencia estadísticamente significativa en la negativización de hemocultivos (como monoterapia), siendo 67,6% en aquellos que recibieron D-AmB, 83,3% del grupo L-AmB y en el 57,1% del grupo ABCD (no se muestra el valor p). La duración de la infección fue de $6,9 \pm 5,5$ días, sin diferencia entre los grupos, la resolución de esta ocurrió en $4,9 \pm 3,2$ días en los 36 infantes tratados con monoterapia. No hubo diferencias en el número de días de tratamiento ni en los días de hospitalización o en la erradicación de la infección entre los grupos. La mortalidad cruda fue del 14,8%, refieren que no hallaron diferencias significativas entre los grupos de tratamiento, pero no reportan el valor p (14,7% en AmB, 16,7% L-Amb y 14,2% del ABDC). Durante el tratamiento no se observaron efectos adversos locales o sistémicos inmediatos. La función renal se midió a través del nitrógeno ureico en sangre (BUN) y la creatinina basal, a las 24 horas y al final del tratamiento. No reportaron cambios significativos en las primeras 48 horas y la función renal volvió al rango normal al final del tratamiento (una media de 19 días para los grupos D-AmB y L-AmB y de 17 días para el grupo ABCD) en el 98% de los participantes, sin diferencias significativas entre los grupos. La suplementación con potasio fue requerida por 16 infantes en el grupo D-AmB. Los niveles de la transaminasa oxalacética (TGO) incrementaron su valor en los 3 grupos sin diferencias significativas.

Dentro de las limitaciones de este estudio se halla sesgo de selección debido a que hubieron diferencias en las características basales entre grupos como fueron la edad gestacional y el peso de los pacientes, siendo menor para aquellos que recibieron las formulaciones lipídicas, además, también se consideró que aquellos que tenían una mayor creatinina sérica basal fueran asignados a recibir formulaciones lipídicas de AmB, incluyendo pacientes con valores de creatinina sérica superiores a 1,5 mg/dl que podrían indicar alteraciones de la función renal previamente a la administración de los antifúngicos del estudio (no se indican puntos de corte para establecer alteración de la función renal, considerando que es un estudio que se llevó a cabo entre el año 1996-2001), constituyendo también un sesgo de mala clasificación. Además, la muestra fue pequeña y obtenida de un solo centro por lo que los resultados no pueden ser

generalizables a otras poblaciones. De esta forma, y tomando en cuenta las limitaciones del estudio, la evidencia no muestra diferencia entre D-AmB y L-Amb en términos de mortalidad, tiempo de resolución de la fungemia y eventos adversos a nivel renal y hepático.

Adicionalmente se consideró incluir el ECA de Prentice et al. debido a que es el ECA pivotal que permitió la aprobación de comercialización de la L-AmB en pacientes con micosis sistémicas y/o profundas graves que incluye candidiasis diseminada (ficha técnica Ambisome, DIGEMID). No obstante, este ECA incluye un bajo porcentaje (0,88%) de pacientes con candidemia/CI sin considerar resistencia y/o reacción adversa a fluconazol o caspofungina. El ECA de Prentice (Prentice et al. 1997), de etiqueta abierta y multicéntrico de fase 3, desarrolló dos ensayos multicéntricos prospectivos y paralelos (adultos y niños). El objetivo fue comparar la eficacia y seguridad de la L-AmB con la D-AmB para el tratamiento de pirexia de origen desconocido en pacientes neutropénicos. De los 338 pacientes incluidos, solo 4 adultos tuvieron micosis confirmada al ingreso al estudio, y de ellos tres tuvieron cultivos positivos para *Cándida spp.* (dos del grupo L-AmB1 y uno del grupo L-AmB3), lo que corresponde a un 0,88% del total de pacientes enrolados. Los adultos que desarrollaron disfunción renal severa e irreversible en el grupo D-AmB pudieron cambiarse al grupo L-AmB1, esto no se permitió en el protocolo de niños. La población del estudio fueron niños (n=204) y adultos (n=134) y las dosis fueron de 1 mg/kg/día (L-AmB1) y 3 mg/kg/día (L-AmB3) para L-AmB y de 1 mg/kg/día para D-AmB.

Respecto a la eficacia (respuesta clínica), la cual se definió por un mínimo de 3 días consecutivos sin fiebre (<38°C) que continuó hasta el final del estudio y por la recuperación de neutrófilos a 500 ml., en D-AmB fue del 49% (49), en L-AmB1 fue 58% (68) y en L-AmB3 fue 64% (75), con un valor p=0.09. Se halló una diferencia significativa entre el grupo D-AmB y L-AmB3 (p=0.03), pero el análisis de Kaplan Meier del tiempo de reducción de la fiebre mostró que no había diferencias entre ambos brazos. No presentaron resultados respecto a la mortalidad o sobrevida global.

Respecto a la seguridad, en la población total, con 4 semanas de seguimiento, el 64%, 36% y 43% de los grupos D-AmB, L-AmB1 o L-AmB3, respectivamente, presentaron eventos adversos (EA), con diferencias significativas entre los grupos (P<0,01); los EA severos se presentaron en el 39%, 6% y 14% de los grupos D-AmB, L-AmB1 y L-AmB3, respectivamente, (P<0,01). Los EA severos ocurrieron en 11 pacientes del grupo D-AmB (nefrotoxicidad en siete, fiebre y rash en la piel en dos, una hipocalcemia y una disnea) y en tres pacientes del grupo L-AMB (L-AmB1 encefalopatía, L-AmB3, una convulsión y una hipocalcemia) mostrando diferencias significativas entre los grupos de estudio (p<0.01). Se halló hipocalcemia severa (<2,5 mmol/L) en ambos grupos de L-AMB (13% para L-AMB1 y 15 % L-AMB3) y en un 31% para D-AMB. La nefrotoxicidad, definida como incremento en la creatinina sérica basal del 100% o más, fue mayor en el

grupo D-AMB (24%), seguido por L-AMB3 (12%) y L-AMB1 (10%), con un valor de $p < 0,01$.

Sobre el análisis crítico, es importante señalar algunos aspectos que afectan la validez interna y externa del ECA de Prentice. En primer lugar, su diseño de etiqueta abierta introduce sesgo de realización dado que el investigador y los participantes conocían el tratamiento asignado, lo cual puede predisponer al participante a una percepción que favorezca a uno u otro tratamiento; asimismo, existió la posibilidad de que los investigadores brinden cuidados diferenciados entre los participantes según el tratamiento recibido. Otra limitación es la presencia de un sesgo de desgaste al presentar datos incompletos para los análisis de seguridad como la evaluación de la nefrotoxicidad, ya que sólo se tuvieron datos disponibles para el análisis de 305/338 (90%) pacientes, y no se explicó porque no se incluyeron al 10 % de pacientes restantes; esto podría afectar la validez de los resultados obtenidos. La población total estuvo conformada en su mayoría por caucásicos (81,3% de los pacientes adultos y 81,9% de los niños), lo que limitaría la generalización de los resultados a nuestra población que podrían presentar diferencias en los desenlaces de seguridad y eficacia. Además, los pacientes recibieron concomitantemente otros medicamentos como antivirales, antibióticos y otros antifúngicos sistémicos y no sistémicos, que pudieron tener un impacto en los eventos adversos incluida la nefrotoxicidad. Asimismo, el bajo porcentaje de representatividad de pacientes que presentaron candidemia/CI (menos del 1%), infección de interés para el presente dictamen, afecta la validez externa de los resultados, limitando su extrapolación al contexto de la presente evaluación.

Sobre la nefrotoxicidad, los estudios incluidos refieren a la evaluación de la creatinina en sangre como una forma de definir nefrotoxicidad, cabe señalar que todos los estudios, toman en cuenta definiciones heterogéneas respecto al incremento de dicho metabolito (incremento del 50%, del 100% o más respecto al valor basal) esto refleja que la definición de nefrotoxicidad no es clara con solo la evaluación de la creatinina en sangre; asimismo, es relevante mencionar que todas las formulaciones de AmB potencialmente pueden causar nefrotoxicidad; por lo que, la administración de formulaciones lipídicas de AmB podría minimizar, pero no eliminar la incidencia y gravedad de esta (Mistro et al., 2012; Botero Aguirre y Restrepo Hamid 2015). Se consideró relevante revisar, de manera complementaria, evidencia sobre la seguridad, específicamente la nefrotoxicidad, en pacientes con infecciones fúngicas en general, con el uso de D-Amb y L-Amb. Se identificó que los estudios reportan valores a favor de D-Amb; no obstante, los criterios utilizados se centran en medir la creatinina sérica y varían al establecer un criterio en el cambio de este valor de creatinina. La RS de Johansen definió la nefrotoxicidad como un aumento del 100% de la creatinina sérica basal (Johansen y Gøtzsche 2014); la RS de Steimbach incluyó 23 estudios con diversas definiciones de nefrotoxicidad y mostro el número de eventos reportado por cada estudio (Steimbach et al., 2016); y la RS de Botero evaluó los efectos sobre la

función renal a través del incremento de la creatinina sérica en dos o más veces respecto a su valor basal (Botero Aguirre y Restrepo Hamid 2015).

Por otro lado, un estudio observacional (Ullmann et al., 2006), referido por algunas guías de práctica que contraindican el uso de D-Amb en otros pacientes distintos a los de la pregunta PICO, evaluó los problemas derivados del desarrollo de nefrotoxicidad con D-Amb o sus formulaciones a base de lípidos. Este estudio analizó 418 pacientes inmunocomprometidos en los cuales se identificaron 40 aislamientos de *Candida*, 28 de *Aspergillus*, 4 de *Cryptococcus* y 1 de *Histoplasma*, aunque no se menciona el diagnóstico de candidemia o CI. Así, reportó que hubo un deterioro de la función renal (determinado por un incremento de la creatinina en 1.5 veces el valor basal) en un 67.5% del grupo D-Amb, en 30.7% del grupo L-Amb y en el 55.8% del grupo de otras formulaciones lipídicas, no se presentó un valor p. No obstante, no se brinda información respecto a comorbilidades derivadas por la misma enfermedad de base que pueden afectar la función renal o al uso de terapia nefrotóxica concomitante por grupo evaluado y el tipo de trasplante de órgano sólido que también podría afectar la función renal. Por lo mencionado, la nefrotoxicidad observada no puede ser atribuida únicamente al uso de Amb. Los hallazgos de este estudio sugieren la necesidad de realizar ECA que permiten comparar directamente las diferentes formulaciones de AmB (L-Amb y D-Amb) en una población con candidemia/CI.

Es de relevancia señalar que la nefrotoxicidad es un aspecto importante en la evaluación de la seguridad de los fármacos; no obstante, la medición de la creatinina sérica no sería el mejor marcador de nefrotoxicidad dado que su medición puede ser afectada por causas no renales; por lo que la FDA y la EMA no la consideran dentro del grupo de marcadores para medir seguridad a nivel renal. La nefrotoxicidad inducida por fármacos o enfermedad renal inducida por fármacos (ERIF), se define como cualquier daño renal causado directa o indirectamente por medicamentos que alteran su función y para el que se distinguen varios mecanismos entre los cuales se encuentra la toxicidad tubular (Papaginovic et al., 2024). Históricamente, marcadores séricos como la creatinina y el BUN han sido utilizados ampliamente para el diagnóstico de injuria renal aguda o nefrotoxicidad inducida por fármacos, pero se han descrito como poco sensibles e inespecíficos debido a que pueden verse afectados por factores no renales independientes de la función renal y a que proporcionan poca información sobre la región del riñón afectada y a los mecanismos por los que se produce la lesión (Blank et al., 2009; Griffin et al., 2019). Además, las alteraciones en la creatinina sérica pueden retrasarse varios días con respecto a los cambios reales en la tasa de filtración glomerular. La FDA y la EMA han aprobado siete biomarcadores urinarios (molécula 1 de lesión renal [KIM-1], albúmina, proteína total, B2M, clusterina, TFF-3 y cistatina C) como altamente sensibles y específicos que pueden usarse para detectar nefrotoxicidad en ensayos preclínicos y clínicos de medicamentos (Blank et al., 2009; Griffin et al., 2019). Se debe precisar que los estudios observacionales y el ECA pivotal de AmB solo

evaluaron la medición de creatinina sérica y no otros parámetros para determinar la nefrotoxicidad.

De este modo, con todo lo mencionado previamente se consideraron los siguientes aspectos: i) Los pacientes con infección sistémica por *Candida spp.* con diseminación a órgano blanco, con resistencia y/o reacción adversa a fluconazol o caspofungina, que pertenecen a EsSalud, tienen disponible el uso de D-AmB como opción de tratamiento; ii) no se identificó evidencia científica procedente de RS de ECA o ECA fase III que permita responder directamente a la pregunta PICO del presente dictamen; iii) las dos GPC identificadas emiten recomendaciones tanto para poblaciones con resistencia a antifúngicos en general y/o para una población más amplia sin resistencia, pero con diseminación a órgano blanco. De acuerdo con las recomendaciones y la evidencia en las que se basan, no es posible indicar que existe superioridad de L-AmB sobre D-AmB. Además, hay indicaciones en las que el uso de D-AmB es la primera opción de tratamiento; iv) los estudios observacionales en población pediátrica sugieren que el uso de L-AmB o D-AmB no presenta diferencias significativas en la mortalidad, erradicación fúngica y tiempo de erradicación fúngica. Uno de los estudios reportó diferencias en el incremento de creatinina sérica, siendo mayor para el grupo que recibió D-AmB, pero sin cambios en la producción de orina, y la función renal (creatinina y BUN séricos) regresó a valores normales en el 98% de los pacientes; v) de acuerdo con el ECA pivotal de L-AmB, que incluye una población más amplia y <1% de pacientes con infección por *Cándida*, no halló diferencias en la eficacia, pero sí en el aumento de creatinina. La poca representatividad de la población objetivo limita la extrapolación de los resultados a la población de interés de este dictamen, además, la medición de la nefrotoxicidad no consideró biomarcadores recomendados por la FDA o la EMA, siendo el desenlace de nefrotoxicidad definido por el investigador del estudio como incremento de creatinina; vi) la definición de nefrotoxicidad es variable en los estudios evaluados. Dichas definiciones están basadas en incrementos (en diferentes porcentajes) de la creatinina sérica basal, que no consideran otras evaluaciones de la función renal como la deshidrogenasa láctica, sedimento urinario, proteinuria de 24 horas, entre otros marcadores; vii) los estudios que reportaron incrementos de creatinina a favor de L-AmB no consideraron otras patologías de base que pueden tener los pacientes con CI y que podrían afectar los cambios a nivel renal; viii) la FDA y la EMA recomiendan la medición de otros marcadores para evaluar la nefrotoxicidad, los cuales no incluyen a la creatinina. La medición de creatinina puede verse afectada por causas no renales, por lo cual estas agencias no la consideran un marcador útil para medir la nefrotoxicidad en estudios preclínicos y clínicos; ix) los estudios presentados en este dictamen muestran la heterogeneidad en la definición de nefrotoxicidad lo que puede comprometer la validez de los resultados al comparar la seguridad de D-AmB y L-AmB y uno de los estudios no reportó cambios significativos en las primeras 48 horas y la función renal volvió al rango normal al final del tratamiento en el 98% de los participantes, sin diferencias significativas entre los grupos; x) finalmente, la población objetivo cuenta con una alternativa terapéutica; y la evidencia mostró que la tecnología evaluada (L-AmB)

no es mejor que una de las alternativa disponibles (D-AmB); por lo cual, no se tiene el sustento técnico necesario para justificar su uso. Esto es de especial relevancia para la sostenibilidad del sistema sanitario, el cual cuenta con recursos finitos, porque financiar tecnologías que no han probado ser más eficaces o seguras para el tratamiento de pacientes con infección sistémica por *Candida spp.* con diseminación a órgano blanco se traduciría en un gasto que hasta el momento no es posible justificar técnicamente; lo cual pone en riesgo la financiación de otras tecnologías que sí han probado ser eficaces y/o seguras.

VI. CONCLUSIÓN

Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación-IETSI no aprueba el uso de amfotericina B liposomal en pacientes con infección sistémica por *Candida spp.* con diseminación a órgano blanco, y resistencia y/o reacción adversa a fluconazol o caspofungina.

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Adler-Moore, Jill, Russell E. Lewis, Roger J. M. Brüggemann, Bart J. A. Rijnders, Andreas H. Groll, y Thomas J. Walsh. 2019. «Preclinical Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Antifungal Activity of Liposomal Amphotericin B». *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America* 68 (Suppl 4): S244-59. <https://doi.org/10.1093/cid/ciz064>.
- Ascher, Simon B., P. Brian Smith, Kevin Watt, Daniel K. Benjamin, Michael Cohen-Wolkowicz, Reese H. Clark, Daniel K. Benjamin, y Cassandra Moran. 2012. «Antifungal Therapy and Outcomes in Infants with Invasive Candida Infections». *The Pediatric Infectious Disease Journal* 31 (5): 439-43. <https://doi.org/10.1097/INF.0b013e3182467a72>.
- Bates, D. W., L. Su, D. T. Yu, G. M. Chertow, D. L. Seger, D. R. Gomes, E. J. Dasbach, y R. Platt. 2001. «Mortality and Costs of Acute Renal Failure Associated with Amphotericin B Therapy». *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America* 32 (5): 686-93. <https://doi.org/10.1086/319211>.
- Benjamin, Daniel K., Jr, Barbara J. Stoll, Avory A. Fanaroff, Scott A. McDonald, William Oh, Rosemary D. Higgins, Shahnaz Duara, et al. 2006. «Neonatal Candidiasis Among Extremely Low Birth Weight Infants: Risk Factors, Mortality Rates, and Neurodevelopmental Outcomes at 18 to 22 Months». *Pediatrics* 117 (1): 84-92. <https://doi.org/10.1542/peds.2004-2292>.
- Blank M, Felice AD, , Goodsaid F, Harlow P, Hausner E, Jacobson-Kram D, et al. Review of Qualification Data for Biomarkers of Nephrotoxicity Submitted by the Predictive Safety Testing Consortium. 2009
- Botero Aguirre, Juan Pablo, y Alejandra Maria Restrepo Hamid. 2015. «Amphotericin B Deoxycholate versus Liposomal Amphotericin B: Effects on Kidney Function». *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015 (11): CD010481. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010481.pub2>.

- Botero, Martha C., Marcela Puentes-Herrera, y Jorge A. Cortés. 2014. «[Lipid formulations of amphotericin]». *Revista Chilena De Infectología: Organo Oficial De La Sociedad Chilena De Infectología* 31 (5): 518-27. <https://doi.org/10.4067/S0716-10182014000500002>.
- Brüggemann, R. J., G. M. Jensen, y C. Lass-Flörl. 2022. «Liposomal Amphotericin B—the Past». *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 77 (Suppl 2): ii3. <https://doi.org/10.1093/jac/dkac351>.
- Cavero, T., y E. Morales. 2015. «Protocolo de evaluación de la nefrotoxicidad inducida por fármacos». *Medicine - Programa de Formación Médica Continuada Acreditado, Enfermedades del sistema nefrouinario (IV): Enfermedades glomerulares*, 11 (82): 4931-34. <https://doi.org/10.1016/j.med.2015.06.016>.
- Chen, Te-Li, Hsin-Pai Chen, Chang-Phone Fung, Ming-Ying Lin, Kwok-Woon Yu, y Cheng-Yi Liu. 2004. «Clinical Characteristics, Treatment and Prognostic Factors of Candidal Meningitis in a Teaching Hospital in Taiwan». *Scandinavian Journal of Infectious Diseases* 36 (2): 124-30. <https://doi.org/10.1080/00365540310017573>.
- Chhablani, Jay. 2011. «Fungal Endophthalmitis». *Expert Review of Anti-Infective Therapy* 9 (12): 1191-1201. <https://doi.org/10.1586/eri.11.139>.
- Clancy, Cornelius J., y M. Hong Nguyen. 2013. «Finding the “Missing 50%” of Invasive Candidiasis: How Nonculture Diagnostics Will Improve Understanding of Disease Spectrum and Transform Patient Care». *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America* 56 (9): 1284-92. <https://doi.org/10.1093/cid/cit006>.
- Cornely, O. A., M. Bassetti, T. Calandra, J. Garbino, B. J. Kullberg, O. Lortholary, W. Meersseman, et al. 2012. «ESCMID* Guideline for the Diagnosis and Management of Candida Diseases 2012: Non-Neutropenic Adult Patients». *Clinical Microbiology and Infection: The Official Publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* 18 Suppl 7 (diciembre):19-37. <https://doi.org/10.1111/1469-0691.12039>.
- Cornely, Oliver A., Peter G. Pappas, Jo-Anne H. Young, Philip Maddison, y Andrew J. Ullmann. 2011. «Accumulated Safety Data of Micafungin in Therapy and Prophylaxis in Fungal Diseases». *Expert Opinion on Drug Safety* 10 (2): 171-83. <https://doi.org/10.1517/14740338.2011.557062>.
- DIGEMID, (2018). Ficha Técnica Amfotericina B Liposomal. https://www.digemid.minsa.gob.pe/Archivos/FichasTecnicas/EspecialidadesFarmaceuticas/2018/EE06393_FT_V01.pdf
- DIGEMID, (2024). Ficha Técnica Amfotericina B Liposomal. https://www.digemid.minsa.gob.pe/Archivos/FichasTecnicas/EspecialidadesFarmaceuticas/2024/EE05171_FT_V01.pdf
- Drew, Richard H., y John R. Perfect. 2022. «Conventional Antifungals for Invasive Infections Delivered by Unconventional Methods; Aerosols, Irrigants, Directed Injections and Impregnated Cement». *Journal of Fungi (Basel, Switzerland)* 8 (2): 212. <https://doi.org/10.3390/jof8020212>.
- Ellis, M. E., H. Al-Abdely, A. Sandridge, W. Greer, y W. Ventura. 2001. «Fungal Endocarditis: Evidence in the World Literature, 1965-1995». *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America* 32 (1): 50-62. <https://doi.org/10.1086/317550>.
- Essman, T. F., H. W. Flynn, W. E. Smiddy, R. D. Brod, T. G. Murray, J. L. Davis, y P. E. Rubsamen. 1997. «Treatment Outcomes in a 10-Year Study of Endogenous Fungal Endophthalmitis». *Ophthalmic Surgery and Lasers* 28 (3): 185-94.
- Fisher, J. F., K. Woeltje, A. Espinel-Ingroff, J. Stanfield, y J. T. DiPiro. 2003. «Efficacy of a Single Intravenous Dose of Amphotericin B for Candida Urinary Tract Infections: Further Favorable Experience». *Clinical Microbiology and Infection:*

- The Official Publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* 9 (10): 1024-27. <https://doi.org/10.1046/j.1469-0691.2003.00711.x>.
- Fisher, M. A., G. H. Talbot, G. Maislin, B. P. McKeon, K. P. Tynan, y B. L. Strom. 1989. «Risk Factors for Amphotericin B-Associated Nephrotoxicity». *The American Journal of Medicine* 87 (5): 547-52. [https://doi.org/10.1016/s0002-9343\(89\)80612-6](https://doi.org/10.1016/s0002-9343(89)80612-6).
- Gallis, H. A., R. H. Drew, y W. W. Pickard. 1990. «Amphotericin B: 30 Years of Clinical Experience». *Reviews of Infectious Diseases* 12 (2): 308-29. <https://doi.org/10.1093/clinids/12.2.308>.
- Gigliotti, F., J. L. Shenep, L. Lott, y D. Thornton. 1987. «Induction of Prostaglandin Synthesis as the Mechanism Responsible for the Chills and Fever Produced by Infusing Amphotericin B». *The Journal of Infectious Diseases* 156 (5): 784-89. <https://doi.org/10.1093/infdis/156.5.784>.
- Goldblum, David, Kaspar Rohrer, Beatrice E. Frueh, Regula Theurillat, Wolfgang Thormann, y Stefan Zimmerli. 2002. «Ocular Distribution of Intravenously Administered Lipid Formulations of Amphotericin B in a Rabbit Model». *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 46 (12): 3719-23. <https://doi.org/10.1128/AAC.46.12.3719-3723.2002>.
- Griffin BR, Faubel S, Edelstein CL. Biomarkers of drug-induced kidney toxicity. *Therapeutic drug monitoring*. abril de 2019;41(2):213.
- Groll, A. H., N. Giri, V. Petraitis, R. Petraitiene, M. Candelario, J. S. Bacher, S. C. Piscitelli, y T. J. Walsh. 2000. «Comparative Efficacy and Distribution of Lipid Formulations of Amphotericin B in Experimental Candida Albicans Infection of the Central Nervous System». *The Journal of Infectious Diseases* 182 (1): 274-82. <https://doi.org/10.1086/315643>.
- Groll, Andreas H., Bart J. A. Rijnders, Thomas J. Walsh, Jill Adler-Moore, Russell E. Lewis, y Roger J. M. Brüggemann. 2019. «Clinical Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, Safety and Efficacy of Liposomal Amphotericin B». *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America* 68 (Suppl 4): S260-74. <https://doi.org/10.1093/cid/ciz076>.
- Guinea, J. 2014. «Global Trends in the Distribution of Candida Species Causing Candidemia». *Clinical Microbiology and Infection: The Official Publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* 20 Suppl 6 (junio):5-10. <https://doi.org/10.1111/1469-0691.12539>.
- Hachem, Ray, Hend Hanna, Dimitrios Kontoyiannis, Ying Jiang, y Issam Raad. 2008. «The Changing Epidemiology of Invasive Candidiasis: Candida Glabrata and Candida Krusei as the Leading Causes of Candidemia in Hematologic Malignancy». *Cancer* 112 (11): 2493-99. <https://doi.org/10.1002/cncr.23466>.
- Harbarth, S., S. L. Pestotnik, J. F. Lloyd, J. P. Burke, y M. H. Samore. 2001. «The Epidemiology of Nephrotoxicity Associated with Conventional Amphotericin B Therapy». *The American Journal of Medicine* 111 (7): 528-34. [https://doi.org/10.1016/s0002-9343\(01\)00928-7](https://doi.org/10.1016/s0002-9343(01)00928-7).
- Hope, W. W., E. Castagnola, A. H. Groll, E. Roilides, M. Akova, M. C. Arendrup, S. Arikan-Akdagli, et al. 2012. «ESCMID* Guideline for the Diagnosis and Management of Candida Diseases 2012: Prevention and Management of Invasive Infections in Neonates and Children Caused by Candida Spp». *Clinical Microbiology and Infection: The Official Publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* 18 Suppl 7 (diciembre):38-52. <https://doi.org/10.1111/1469-0691.12040>.
- Horn, David L., Dionissios Neofytos, Elias J. Anaissie, Jay A. Fishman, William J. Steinbach, Ali J. Olyaei, Kieren A. Marr, Michael A. Pfaller, Chi-Hsing Chang, y Karen M. Webster. 2009. «Epidemiology and Outcomes of Candidemia in 2019

- Patients: Data from the Prospective Antifungal Therapy Alliance Registry». *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America* 48 (12): 1695-1703. <https://doi.org/10.1086/599039>.
- IETSI - EsSalud. 2016. «Resolución N.º 014-IETSI-ESSALUD-2016». https://www.essalud.gob.pe/ietsi/pdfs/normas/Directiva_003_2016_Fuera_de_Petitorio_Concordada310717.pdf.
- IETSI - EsSalud. Eficacia y seguridad de amfotericina B liposomal en pacientes pediátricos con infección fúngica invasiva, inmunocomprometidos y con intolerancia o contraindicación a amfotericina B deoxicolato. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 005-DETS-IETSI-2024. Lima, Perú: IETSI – EsSalud; 2024.
- Izquierdo, Giannina, y María Elena Santolaya. 2014. «Candidiasis invasoras en recién nacidos: diagnóstico, tratamiento y prevención». *Revista chilena de infectología* 31 (1): 73-83. <https://doi.org/10.4067/S0716-10182014000100011>.
- Jeon, Ga Won, Soo Hyun Koo, Jang Hoon Lee, Jong Hee Hwang, Sung Shin Kim, Eun Kyung Lee, Wook Chang, Yun Sil Chang, y Won Soon Park. 2007. «A Comparison of AmBisome to Amphotericin B for Treatment of Systemic Candidiasis in Very Low Birth Weight Infants». *Yonsei Medical Journal* 48 (4): 619-26. <https://doi.org/10.3349/ymj.2007.48.4.619>.
- Johansen, Helle Krogh, y Peter C. Gøtzsche. 2014. «Amphotericin B Lipid Soluble Formulations versus Amphotericin B in Cancer Patients with Neutropenia». *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014 (9): CD000969. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000969.pub2>.
- Kullberg, Bart Jan, y Maiken C. Arendrup. 2015. «Invasive Candidiasis». *The New England Journal of Medicine* 373 (15): 1445-56. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1315399>.
- Kuse, Ernst-Rüdiger, Ploenchan Chetchotisakd, Clovis Arns da Cunha, Markus Ruhnke, Carlos Barrios, Digumarti Raghunadharao, Jagdev Singh Sekhon, et al. 2007. «Micafungin versus Liposomal Amphotericin B for Candidaemia and Invasive Candidosis: A Phase III Randomised Double-Blind Trial». *Lancet (London, England)* 369 (9572): 1519-27. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)60605-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)60605-9).
- Linder, Nehama, Gil Klinger, Itamar Shalit, Itzhak Levy, Shai Ashkenazi, Gali Haski, Orli Levit, y Lea Sirota. 2003. «Treatment of Candidaemia in Premature Infants: Comparison of Three Amphotericin B Preparations». *The Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 52 (4): 663-67. <https://doi.org/10.1093/jac/dkg419>.
- McEvoy G (Ed). American Hospital Formulary Service — 1996. American Society of Health System Pharmacists, Bethesda, MD, 1996.
- Miller, D. J., y G. C. Mejicano. 2001. «Vertebral Osteomyelitis Due to Candida Species: Case Report and Literature Review». *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America* 33 (4): 523-30. <https://doi.org/10.1086/322634>.
- Mistro, Sóstenes, Isis de M. Maciel, Rouseli G. de Menezes, Zuinara P. Maia, Robert T. Schooley, y Roberto Badaró. 2012. «Does Lipid Emulsion Reduce Amphotericin B Nephrotoxicity? A Systematic Review and Meta-Analysis». *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America* 54 (12): 1774-77. <https://doi.org/10.1093/cid/cis290>.
- Montero, A., J. Romero, J. A. Vargas, C. A. Regueiro, G. Sánchez-Aloz, F. De Prados, A. De la Torre, y G. Aragón. 2000. «Candida Infection of Cerebrospinal Fluid Shunt Devices: Report of Two Cases and Review of the Literature». *Acta Neurochirurgica* 142 (1): 67-74. <https://doi.org/10.1007/s007010050009>.
- Mora-Duarte, Jorge, Robert Betts, Coleman Rotstein, Arnaldo Lopes Colombo, Luis Thompson-Moya, Juanita Smietana, Robert Lupinacci, Carole Sable, Nicholas Kartsonis, y John Perfect. 2002. «Comparison of Caspofungin and Amphotericin

- B for Invasive Candidiasis». *New England Journal of Medicine* 347 (25): 2020-29. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa021585>.
- Nucci, Marcio, Flavio Queiroz-Telles, Angela M. Tobón, Angela Restrepo, y Arnaldo L. Colombo. 2010. «Epidemiology of Opportunistic Fungal Infections in Latin America». *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America* 51 (5): 561-70. <https://doi.org/10.1086/655683>.
- Papaginovic, Marina, Guillermo Rosa Diez, Sonia Butto, y Claudio González. 2024. «CAPÍTULO 9: NEFROTOXICIDAD POR FÁRMACOS». *Revista de la Sociedad Argentina de Diabetes* 58 (2Sup): 54-62. <https://doi.org/10.47196/diab.v58i2Sup.792>.
- Pappas, Peter G., Carol A. Kauffman, David R. Andes, Cornelius J. Clancy, Kieren A. Marr, Luis Ostrosky-Zeichner, Annette C. Reboli, et al. 2016. «Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America». *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America* 62 (4): e1-50. <https://doi.org/10.1093/cid/civ933>.
- Pappas, Peter G., Michail S. Lionakis, Maiken Cavling Arendrup, Luis Ostrosky-Zeichner, y Bart Jan Kullberg. 2018. «Invasive Candidiasis». *Nature Reviews. Disease Primers* 4 (mayo):18026. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2018.26>.
- Prentice, H. G., I. M. Hann, R. Herbrecht, M. Aoun, S. Kvaloy, D. Catovsky, C. R. Pinkerton, et al. 1997. «A Randomized Comparison of Liposomal versus Conventional Amphotericin B for the Treatment of Pyrexia of Unknown Origin in Neutropenic Patients». *British Journal of Haematology* 98 (3): 711-18. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2141.1997.2473063.x>.
- Sánchez-Portocarrero, J., E. Pérez-Cecilia, O. Corral, J. Romero-Vivas, y J. J. Picazo. 2000. «The Central Nervous System and Infection by Candida Species». *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease* 37 (3): 169-79. [https://doi.org/10.1016/s0732-8893\(00\)00140-1](https://doi.org/10.1016/s0732-8893(00)00140-1).
- Sawant, Bhakti, y Tabassum Khan. 2017. «Recent Advances in Delivery of Antifungal Agents for Therapeutic Management of Candidiasis». *Biomedicine & Pharmacotherapy = Biomedecine & Pharmacotherapie* 96 (diciembre):1478-90. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2017.11.127>.
- Slain, D. 1999. «Lipid-Based Amphotericin B for the Treatment of Fungal Infections». *Pharmacotherapy* 19 (3): 306-23. <https://doi.org/10.1592/phco.19.4.306.30934>.
- Slenker, Amy K., Scott W. Keith, y David L. Horn. 2012. «Two Hundred and Eleven Cases of Candida Osteomyelitis: 17 Case Reports and a Review of the Literature». *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease* 73 (1): 89-93. <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2012.02.004>.
- Steimbach, Laiza, Fernanda Stumpf Tonin, Suzane Virtuoso, Helena Borba, Andreia Sanches, Astrid Wiens, Fernando Fernandez-Llimos, y Roberto Pontarolo. 2016. «Efficacy and safety of amphotericin B lipid-based formulations-A systematic review and meta-analysis». *Mycoses* 60 (noviembre). <https://doi.org/10.1111/myc.12585>.
- Steinbach, William J., John R. Perfect, Christopher H. Cabell, Vance G. Fowler, G. Ralph Corey, Jennifer S. Li, Aimee K. Zaas, y Daniel K. Benjamin. 2005. «A Meta-Analysis of Medical versus Surgical Therapy for Candida Endocarditis». *The Journal of Infection* 51 (3): 230-47. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2004.10.016>.
- Tissot, Frederic, Samir Agrawal, Livio Pagano, Georgios Petrikos, Andreas H. Groll, Anna Skiada, Cornelia Lass-Flörl, Thierry Calandra, Claudio Viscoli, y Raoul Herbrecht. 2017. «ECIL-6 Guidelines for the Treatment of Invasive Candidiasis, Aspergillosis and Mucormycosis in Leukemia and Hematopoietic Stem Cell Transplant Patients». *Haematologica* 102 (3): 433-44. <https://doi.org/10.3324/haematol.2016.152900>.

- Ullmann, Andrew J., Miguel A. Sanz, Andrea Tramarin, Rosemary A. Barnes, Wenchen Wu, Barbara A. Gerlach, Karl J. Krobot, William C. Gerth, y Longitudinal Evaluation of Antifungal Drugs (LEAD I) Investigators. 2006. «Prospective Study of Amphotericin B Formulations in Immunocompromised Patients in 4 European Countries». *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America* 43 (4): e29-38. <https://doi.org/10.1086/505969>.
- Walsh, T. J., R. W. Finberg, C. Arndt, J. Hiemenz, C. Schwartz, D. Bodensteiner, P. Pappas, et al. 1999. «Liposomal Amphotericin B for Empirical Therapy in Patients with Persistent Fever and Neutropenia. National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group». *The New England Journal of Medicine* 340 (10): 764-71. <https://doi.org/10.1056/NEJM199903113401004>.
- Wong-Beringer, A., R. A. Jacobs, y B. J. Guglielmo. 1998. «Lipid Formulations of Amphotericin B: Clinical Efficacy and Toxicities». *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America* 27 (3): 603-18. <https://doi.org/10.1086/514704>.
- Zager, R. A., C. R. Bredl, y B. A. Schimpf. 1992. «Direct Amphotericin B-Mediated Tubular Toxicity: Assessments of Selected Cytoprotective Agents». *Kidney International* 41 (6): 1588-94. <https://doi.org/10.1038/ki.1992.229>.

VIII. MATERIAL SUPLEMENTARIO

ESTRATEGIAS DE BÚSQUEDA

Tabla 1. Estrategia de búsqueda bibliográfica en PubMed

Base de datos	PubMed Fecha de búsqueda: 23 de mayo de 2024	Resultado
Estrategia	#1 (Candida[Mesh] OR Candidiasis[Mesh] OR Candid*[tiab] OR Monilia*[tiab] OR Cyberlindnera Jadinii[tiab] OR Lindnera Jadinii[tiab] OR Hansenula Jadinii[tiab] OR Pichia Jadinii[tiab] OR Saccharomyces[tiab] OR Torulopsis Utilis[tiab] OR Dematium Albicans[tiab] OR Parasaccharomyces Albicans[tiab] OR Myceloblastanon*[tiab] OR Syringospora Albicans[tiab] OR Procandida*[tiab] OR Mycotorula*[tiab] OR Torulopsis Glabrata[tiab] OR C. Auris[tiab] OR Mycocandida Parapsilosis[tiab] OR Mycotorula Parapsilosis[tiab] OR C. Parapsilosis[tiab] OR C. Orthopsilosis[tiab] OR C. Metapsilosis[tiab] OR Atelosaccharomyces Tropicalis[tiab] OR Castellania Tropicalis[tiab] OR Endomyces Tropicalis[tiab] OR Mycotorula Tropicalis[tiab] OR Procandida[tiab]) AND (Amphotericin B[Mesh] OR Amphotericin*[tiab] OR Amphocil[tiab] OR Fungizon*[tiab] OR AmB[tiab] OR AmpB[tiab] OR AmBisome[tiab] OR LAmb[tiab] OR L-Amb[tiab]) AND (Liposomes[Mesh] OR Liposom*[tiab] OR Niosom*[tiab] OR Transferosom*[tiab]) AND (Systematic Review[sb] OR Systematic Review[tiab] OR Meta-Analysis[pt] OR Meta-Analys*[tiab] OR "Cochrane Database Syst Rev"[ta] OR Metaanalysis[tiab] OR Metanalysis[tiab] OR (MEDLINE[tiab] AND Cochrane[tiab]) OR Guideline[pt] OR Practice Guideline[pt] OR Guideline*[ti] OR Guide Line*[tiab] OR Consensus[tiab] OR Recommendation*[ti] OR Randomized Controlled Trial[pt] OR Random*[ti] OR Controlled Trial*[tiab] OR Control Trial*[tiab] OR Technology Assessment, Biomedical[Mesh] OR Technology Assessment[tiab] OR Technology Appraisal[tiab] OR HTA[tiab] OR Overview[ti] OR (Review[ti] AND Literature[ti]))	96

Tabla 2: Estrategia de búsqueda en Cochrane Library

Base de datos	Cochrane Library Fecha de búsqueda: 23 de mayo de 2024	Resultado	
Estrategia	#1	MH Candida	95
	#2	MH Candidiasis	85
	#3	Candid*:ti,ab,kw	23993
	#4	Monilia*:ti,ab,kw	35
	#5	(Cyberlindnera NEAR/1 Jadinii):ti,ab,kw	4
	#6	(Lindnera NEAR/1 Jadinii):ti,ab,kw	0
	#7	(Hansenula NEAR/1 Jadinii):ti,ab,kw	0
	#8	(Pichia NEAR/1 Jadinii):ti,ab,kw	0
	#9	Saccharomyces:ti,ab,kw	698
	#10	(Torulopsis NEAR/1 Utilis):ti,ab,kw	0
	#11	(Dematium NEAR/1 Albicans):ti,ab,kw	0
	#12	(Parasaccharomyces NEAR/1 Albicans):ti,ab,kw	0
	#13	Myceloblastanon*:ti,ab,kw	0
	#14	(Syringospora NEAR/1 Albicans):ti,ab,kw	0
	#15	Procandida*:ti,ab,kw	0
	#16	Mycotorula*:ti,ab,kw	0
	#17	(Torulopsis NEAR/1 Glabrata):ti,ab,kw	8
	#18	(C. NEAR/1 Auris)	1
	#19	(Mycocandida NEAR/1 Parapsilosis):ti,ab,kw	0
	#20	(Mycotorula NEAR/1 Parapsilosis):ti,ab,kw	0
	#21	(C. NEAR/1 Parapsilosis):ti,ab,kw	25
	#22	(C. NEAR/1 Orthopsilosis):ti,ab,kw	0
	#23	(C. NEAR/1 Metapsilosis):ti,ab,kw	0
	#24	(Atelosaccharomyces NEAR/1 Tropicalis):ti,ab,kw	0

DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N.º 030-DETS-IETSI-2024
EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA AMFOTERICINA B LIPOSOMAL EN COMPARACIÓN CON LA AMFOTERICINA B DEOXICOLATO PARA
PACIENTES CON INFECCIÓN SISTÉMICA POR CÁNDIDA SPP. CON DISEMINACIÓN A ÓRGANO BLANCO, Y RESISTENCIA Y/O
REACCIÓN ADVERSA A FLUCONAZOL O CASPOFUNGINA

#25	(Castellania NEAR/1 Tropicalis):ti,ab,kw	0
#26	(Endomyces NEAR/1 Tropicalis):ti,ab,kw	0
#27	(Mycotorula NEAR/1 Tropicalis):ti,ab,kw	0
#28	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27	24773
#29	MH Amphotericin B	37
#30	Amphotericin*:ti,ab,kw	1308
#31	Amphocil:ti,ab,kw	6
#32	Fungizon*:ti,ab,kw	7
#33	AmB:ti,ab,kw	282
#34	AmpB:ti,ab,kw	0
#35	AmBisome:ti,ab,kw	135
#36	LAmb:ti,ab,kw	250
#37	L-Amb:ti,ab,kw	31
#38	#29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37	1668
#39	MH Liposomes	17
#40	Liposom*:ti,ab,kw	3377
#41	Niosom*:ti,ab,kw	48
#42	Transferosom*:ti,ab,kw	1
#43	#39 OR #40 OR #41 OR #42	3417
#44	#28 AND #38 AND #43	56

Tabla 3: Estrategia de búsqueda en LILACS

Base de datos	LILACS Fecha de búsqueda: 23 de mayo de 2024	Resultado
Estrategia	#1 ((mh:(candida) OR mh:(candidiasis) OR (candid*) OR (monilia*) OR (cyberlindnera jadinii) OR (lindnera jadinii) OR (hansenula jadinii) OR (pichia jadinii) OR (saccharomyces) OR (torulopsis utilis) OR (dematium albicans) OR (parasaccharomyces albicans) OR (myceloblastan*) OR (syringospora albicans) OR (procandida*) OR (mycotorula*) OR (torulopsis glabrata) OR (c. auris) OR (mycocandida parapsilosis) OR (mycotorula parapsilopsis) OR (c. parapsilosis) OR (c. orthopsilosis) OR (c. metapsilosis) OR (atelosaccharomyces tropicalis) OR (castellania tropicalis) OR (endomyces tropicalis) OR (mycotorula tropicalis)) AND (mh:(amphotericin b) OR (amphotericin*) OR (anfotericin*) OR (amphocil) OR (fungizon*) OR (amb) OR (ampb) OR (ambisome) OR (lamb) OR (l-amb)) AND (mh:(liposomes) OR (liposom*) OR (niosom*) OR (transferosom*)) AND (db:("LILACS"))	13