



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 056-DETS-IETSI-2025 EFICACIA Y SEGURIDAD DE AMFOTERICINA B LIPOSOMAL EN PACIENTES ADULTOS CON DIAGNÓSTICO DE CANDIDEMIA PREVIAMENTE EXPUESTOS A AZOLES Y/O A EQUINOCANDINAS Y CON INTOLERANCIA A AMFOTERICINA B DEOXICOLATO

Documento elaborado según Resolución del Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación N° 000136-IETSI-ESSALUD-2025

**SUBDIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS Y OTRAS
TECNOLOGÍAS SANITARIAS - SDEPFYOTS**

DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS - DETS

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

SEGURO SOCIAL DE SALUD - ESSALUD

Diciembre, 2025

EQUIPO REDACTOR

1. Silvana Yanire Sam Zavala - gerente, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. IETSI - EsSalud.
2. Jenner Iván Solís Ricra - subgerente, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias. IETSI – EsSalud.
3. Juana Gómez Morales – directora, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias. IETSI – EsSalud.
4. Equipo Técnico Evaluador y Revisor, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias. IETSI – EsSalud.

CONSULTOR CLÍNICO

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

CONFLICTO DE INTERÉS

Los miembros del equipo redactor 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 amfotericina B liposomal en pacientes adultos con diagnóstico de candidemia previamente expuestos a azoles y/o a equinocandinas y con intolerancia a amfotericina B deoxicolato. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 056-DETS-IETSI-2025. Lima, Perú: IETSI – EsSalud; 2025.

RESUMEN EJECUTIVO

I. ANTECEDENTES

En el marco de la metodología *ad hoc* para evaluar solicitudes de tecnologías sanitarias, aprobada mediante Resolución del Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación N.º 111-IETSI-ESSALUD-2021, y ampliada mediante Resolución del Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación N.º 000136-IETSI-ESSALUD-2025, se ha elaborado el presente dictamen sobre la evaluación de la eficacia y seguridad de amfotericina B liposomal en pacientes adultos con diagnóstico de candidemia previamente expuestos a azoles y/o equinocandinas y con intolerancia a amfotericina B deoxicolato.

Así, siguiendo los procedimientos establecidos en la Directiva N.º 003-IETSI-ESSALUD-2016 (IETSI - EsSalud 2016), el Dr. José Ormeño Calderón, médico especialista en medicina intensiva del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, envió al IETSI la solicitud de autorización de uso del producto farmacéutico amfotericina B liposomal no incluido en el Petitorio Farmacológico de EsSalud. Según el especialista, la amfotericina liposomal sería menos tóxica y podría brindar mejores resultados clínicos en pacientes previamente expuestos a otros antifúngicos y que ya han presentado intolerancia a amfotericina B deoxicolato.

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

Tabla 1: Pregunta PICO validada con el especialista

Población	Pacientes adultos con candidemia previamente expuestos a azoles y/o a equinocandinas* y con intolerancia** a amfotericina B deoxicolato.
Intervención	Amfotericina B liposomal***
Comparador	Amfotericina B deoxicolato****
Outcome	Mortalidad Respuesta clínica ^a Respuesta micológica ^b Eventos adversos Calidad de vida

*Con persistencia de hemocultivos positivos a pesar del tratamiento brindado con azoles y/o equinocandinas.

**Toxicidad renal: definida de acuerdo con la guía de KDIGO para lesión renal aguda o según los criterios de RIFLE o; alteraciones hidroelectrolíticas entre otras (Khwaja 2012; Lopes y Jorge 2013) .

***Dosis indicada en adultos: 3-5 mg/kg/d (DIGEMID 2024a).

****Continuar según manejo clínico.

^aDisminución de signos y síntomas atribuibles a la candidemia (Pappas et al., 2016).

^bNegativización de hemocultivo (Pappas et al., 2016).

II. ASPECTOS GENERALES

Las especies de *Candida* spp. son la cuarta a séptima causa más frecuente de infecciones del torrente sanguíneo asociadas a la atención médica (Giacobbe et al., 2020). Afecta a más de 250 000 individuos a nivel mundial cada año y es responsable de más de 50 000 muertes (Guinea 2014; Kullberg et al., 2015). La incidencia de cada especie varía en diferentes poblaciones de pacientes y regiones geográficas. Además, representa una amenaza de salud pública con la aparición de infecciones por especies de Cándida no albicans y con especies resistentes a diversos antifúngicos (Hamburger et al., 2024).

La candidemia se define como la presencia de *Candida* spp. en sangre y es una infección que afecta predominantemente a pacientes críticamente enfermos. La especie aislada con mayor frecuencia es *Candida albicans* (Hamburger et al., 2024). Sin embargo, en los últimos años se ha observado a nivel mundial una tendencia al aislamiento de especies de Cándida no albicans, entre ellas el complejo *C. glabrata* y *C. auris*, llegando a alrededor del 50 % de los aislamientos (Koehler et al., 2019; Pappas et al., 2016).

Los factores de riesgo de candidemia incluyen a los pacientes admitidos en una Unidad de Cuidados Intensivos (UCI), pacientes inmunocomprometidos y usuarios de drogas intravenosas. En aquellos pacientes admitidos en UCI son factores de riesgo: el uso de catéter venoso central (CVC), la nutrición parenteral total, el uso de antibióticos de amplio espectro, la injuria renal aguda, el antecedente de una cirugía previa, las perforaciones en el tracto gastrointestinal y la infección por *Clostridium difficile* (Chow et al. 2008). Respecto a los pacientes inmunocomprometidos, los grupos de mayor riesgo para presentar una candidemia incluyen a aquellos con neoplasias hematológicas, a los receptores de trasplantes de órganos sólidos o de células madre hematopoyéticas y a aquellos que reciben quimioterapia (Kullberg et al., 2015). Los factores de riesgo para una infección por una especie de Cándida no albicans incluyen la exposición previa a fluconazol y el uso de CVC (Chow et al., 2008).

Las especies de Cándida son levaduras comensales que se encuentran normalmente en la piel, las mucosas y es parte del microbiota intestinal. Sin embargo, pueden volverse patogénicas ante la presencia de los factores de riesgo previamente descritos (Pappas et al., 2018a). Las principales vías por las que las especies de Cándida acceden al torrente sanguíneo son: a través de la mucosa del tracto gastrointestinal, vía un CVC y desde un foco infeccioso localizado (Pappas et al., 2016).

Los hallazgos clínicos pueden ser inespecíficos como la presencia de fiebre, disnea y/o hipotensión. Por otro lado, los pacientes con candidemia pueden presentar complicaciones como endocarditis, endoftalmitis o compromiso de otros órganos como el pulmón, los que son parte del sistema nervioso central y los riñones (Pappas et al., 2016).

El estándar de oro para el diagnóstico se realiza a través de la toma de dos sets de hemocultivos periféricos y uno a través del catéter vascular de estar presente. La prueba tiene una sensibilidad que varía entre un 21 % a 71 %, la cual puede mejorar al incrementar el volumen y la frecuencia de las tomas. Un resultado positivo en un hemocultivo siempre debe ser considerado como infección y no como una contaminación. El crecimiento de la levadura en el hemocultivo permite que se realicen pruebas de sensibilidad a antifúngicos lo que permite orientar la terapia antifúngica (Cuenca-Estrella et al., 2012; Pappas et al., 2016). Otras pruebas diagnósticas incluyen al antígeno manano de *Candida spp.*, anticuerpos antimananos y el β-D-glucano (Wang et al., 2020).

La elección del tratamiento antifúngico se basa en la exposición previa, intolerancia o contraindicación del paciente a un antifúngico específico, a la gravedad de la enfermedad, a las comorbilidades, al lugar de la infección y a la susceptibilidad de la especie identificada. Las guías de práctica clínica (GPC) recomiendan como tratamiento inicial de la candidemia 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., 2018b). 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 (Hope et al., 2012).

La L-AmB es un antibiótico macrocíclico, poliérgico, 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. 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 et al., 2014) (DIGEMID, 2024).

La Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA, por sus siglas del inglés *Food and Drug Administration*) aprobó la anfotericina B liposomal (L-AmB) con el nombre comercial de Ambisome® (para el tratamiento de pacientes con infecciones por especies de *Aspergillus spp.*, *Candida spp.* y/o *Cryptococcus spp.* refractarias a la amfotericina B deoxicolato (D-AmB), o en quienes la insuficiencia renal o la toxicidad inaceptable impiden su uso (DailyMed, 2023; FDA, 2020).

En el Perú, L-AmB cuenta con registros sanitarios aprobados por la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID) para su comercialización con el nombre de Amphonex®, Ambisome® y Ambilon®. Según su ficha técnica, está indicado en adultos para el tratamiento de micosis sistémicas graves y/o profundas, como la candidiasis diseminada. La dosis y forma de administración para el tratamiento de

micosis en pacientes adultos consiste en iniciar con una dosis diaria de 1.0 mg/kg de peso corporal e incrementar gradualmente hasta 3.0 mg/kg, según sea necesario. En la ficha técnica se señala que los datos son insuficientes para definir los requisitos de dosificación total y la duración del tratamiento (DIGEMID, 2024a, 2024b, 2021, 2018). Las reacciones adversas muy frecuentes ($\geq 1/10$) identificadas por la DIGEMID son: hipocalcemia, náuseas, vómitos, rigidez y fiebre. Por otro lado, las reacciones adversas frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) identificadas por DIGEMID son: hiponatremia, hipocalcemia, hipomagnesemia, hiperglucemia, cefalea, taquicardia, hipotensión, vasodilatación, rubefacción, disnea, diarrea, dolor abdominal, alteración en las pruebas de función hepática, hiperbilirrubinemia, elevación de la fosfatasa alcalina, exantema, aumento de la creatinina y urea en sangre.

Los detalles del registro identificado en DIGEMID se muestran en la Tabla 2.

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

Nombre	Registro sanitario	Forma farmacéutica	Titular del registro	Presentación	Vigencia
Amphonex	EE05171	Polvo para dispersión para perfusión	Pharmaris Perú SAC	Vial con 50 mg	04/08/2027
Amfotericina B	EE09569	Polvo para dispersión para perfusión	NORDIC PHARMACEUTICAL COMPANY S.A.C	Vial con 50 mg	16/03/2026
Ambilon	EE04808	Polvo para dispersión para perfusión	SEVEN PHARMA S.A.C.	Vial con 50 mg	27/03/2027
Ambisome	EE06393	Polvo para dispersión para perfusión	LOGISTICS BUSINESS SERVICES S.A.C.	Vial con 50 mg	24/09/2023 Vigente, en proceso de reinscripción

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

Fuente: consulta en el Registro Sanitario de Productos Farmacéuticos (DIGEMID) realizada el 22 de setiembre de 2025.

Según la información registrada en el sistema SAP de EsSalud, se realizó una estimación del costo del tratamiento para la intervención y el comparador incluido en la pregunta PICO en desarrollo. Este cálculo consideró el costo promedio unitario de cada medicamento, basado en datos del sistema SAP de EsSalud, para un paciente adulto de 70 Kg con candidemia tratado durante tres semanas. Es importante mencionar que la duración de este tratamiento puede variar de acuerdo con la negativización de los hemocultivos, momento desde el cual se deberá completar un total de dos semanas de tratamiento. Se consideró las dosis definidas por una GPC (Patterson et al., 2016) y las

fichas técnicas de L-AMB y D-AmB (DIGEMID, 2024, 2019). Los resultados de esta estimación se presentan en la Tabla 3.

Tabla 3. Estimación de costos de adquisición y uso durante 3 semanas* de L-AmB y D-AmB para pacientes adultos con diagnóstico de candidemia.

Ítem	Dosis	Precio unitario*	Costo por día	Costo por tratamiento
Amfotericina B liposomal 50 mg (Amphonex®)	Se consideró una dosis de 3-5 mg/kg/día**	S/ 203,83	S/ 1 019,15 - S/ 1 426,881	S/ 21 402,15 - S/ 29 963,01
Amfotericina B deoxicolato 50 mg/vial (Amphotret®)	Se consideró una dosis de 1 - 1,5 mg/kg/día***	S/ 21,00	S/ 35,60 – S/ 53,40	S/ 747,60 – S/ 1 121,40

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

(*) El precio se obtuvo del sistema SAP de EsSalud, que sólo cuenta con los precios para los productos Amphonex® y Amphotret®. Estos costos hacen referencia al precio unitario de cada vial de 50mg. (fecha de consulta 22 de setiembre de 2025).

(**) Se consideró la dosis máxima indicada en la ficha técnica de Amphonex® (DIGEMID 2024a) donde señalan que para el tratamiento de micosis suele iniciarse con una dosis diaria de 1 mg/kg de peso corporal y se aumenta gradualmente hasta 3 mg/kg. Además, las fichas técnicas de Amfotericina® y Ambilon® (DIGEMID 2021, 2024b) señalan un esquema similar. En casos concretos de infecciones micóticas extremadamente graves se pueden utilizar dosis de hasta 5 mg/kg/día. Además, se consideró lo recomendado por la GPC de la IDSA (Pappas et al. 2016) según lo señalado por el especialista, que indica una dosis de 3 a 5 mg/Kg/día para el tratamiento de candidemia. Los resultados se presentan en rangos desde la menor hasta la mayor dosis requerida.

(***) La ficha técnica de Amphotret® (DIGEMID 2019) indica que en infecciones diseminadas y/o profundas por Candida, la dosis usual es de 0,4 a 0,6 mg/kg/día. Además, dosis superiores a 1mg/kg/día pueden emplearse dependiendo de la gravedad de la infección. La ficha técnica de Amphot® (DIGEMID 2021) indica que la dosis diaria inicial debe ser de 0,25 mg/kg de peso corporal aumentando gradualmente hasta un nivel de 1,0 mg/kg de peso corporal dependiendo de la respuesta individual y la tolerancia y que, en pacientes gravemente enfermos, la dosis diaria puede aumentarse gradualmente hasta un total de 1,5 mg/kg. Los resultados se presentan en rangos desde la dosis mínima hasta la máxima requerida.

En el contexto de EsSalud, los pacientes adultos con diagnóstico de candidemia previamente expuestos a azoles y/o a equinocandinas y con intolerancia a D-AmB, podrían continuar recibiendo D-AmB, con estrategias como la hidratación previa y el manejo de trastornos de electrolitos (PAHO, 2023). Por este motivo y según opinión del especialista, el uso de L-AmB podría proporcionar mejores resultados clínicos en términos de mejoría clínica y eventos adversos. Además, es importante señalar que el IETSI aprobó previamente el uso de L-AmB en pacientes pediátricos con infección fúngica invasiva, inmunocomprometidos y con intolerancia o contraindicación a D-AmB (IETSI-EsSalud, 2024).

Así, el objetivo del presente dictamen preliminar fue evaluar la eficacia y seguridad de L-AmB en pacientes adultos con diagnóstico de candidemia previamente expuestos a azoles y/o a equinocandinas y con intolerancia a D-AmB.

III. METODOLOGÍA

Se realizó una búsqueda bibliográfica exhaustiva con el objetivo de identificar la mejor evidencia sobre la eficacia y seguridad de L-AmB en pacientes adultos con diagnóstico de candidemia previamente expuestos a azoles y/o a equinocandinas y con intolerancia a D-AmB. La búsqueda se realizó en las bases de datos bibliográficas de PubMed, Cochrane Library y LILACS, priorizándose la evidencia proveniente de ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECA). Además, se realizó una búsqueda manual dentro de las páginas web pertinentes a grupos que realizan evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS) y guías de práctica clínica (GPC) incluyendo el Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud (CENETEC), el *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), la *Agency for Healthcare Research and Quality's* (AHRQ), la *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (SIGN), *The Guidelines International Network* (GIN), *National Health and Medical Research Council* (NHMRC), la Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas (BRISA), la Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC), el Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS), el Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS), el *Scottish Medicines Consortium* (SMC), el *Canada's Drug Agency* (CDA), Instituto de Calidad y Eficiencia en la Atención de la Salud (IQWiG, por sus siglas en alemán), el Ministerio de Salud del Perú (MINSA) y páginas web de sociedades especializadas en candidemia y candidiasis invasora como *Infectious Diseases Society of America* (IDSA), *European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases* (ESCMID) y *European Conference on Infections in Leukaemia* (ECIL). Finalmente, se realizó una búsqueda en la página web de registros de ensayos clínicos (EC) www.clinicaltrials.gov y en la *International Clinical Trials Registry Platform* (ICTRP), para poder identificar EC en curso o que no hayan sido publicados.

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

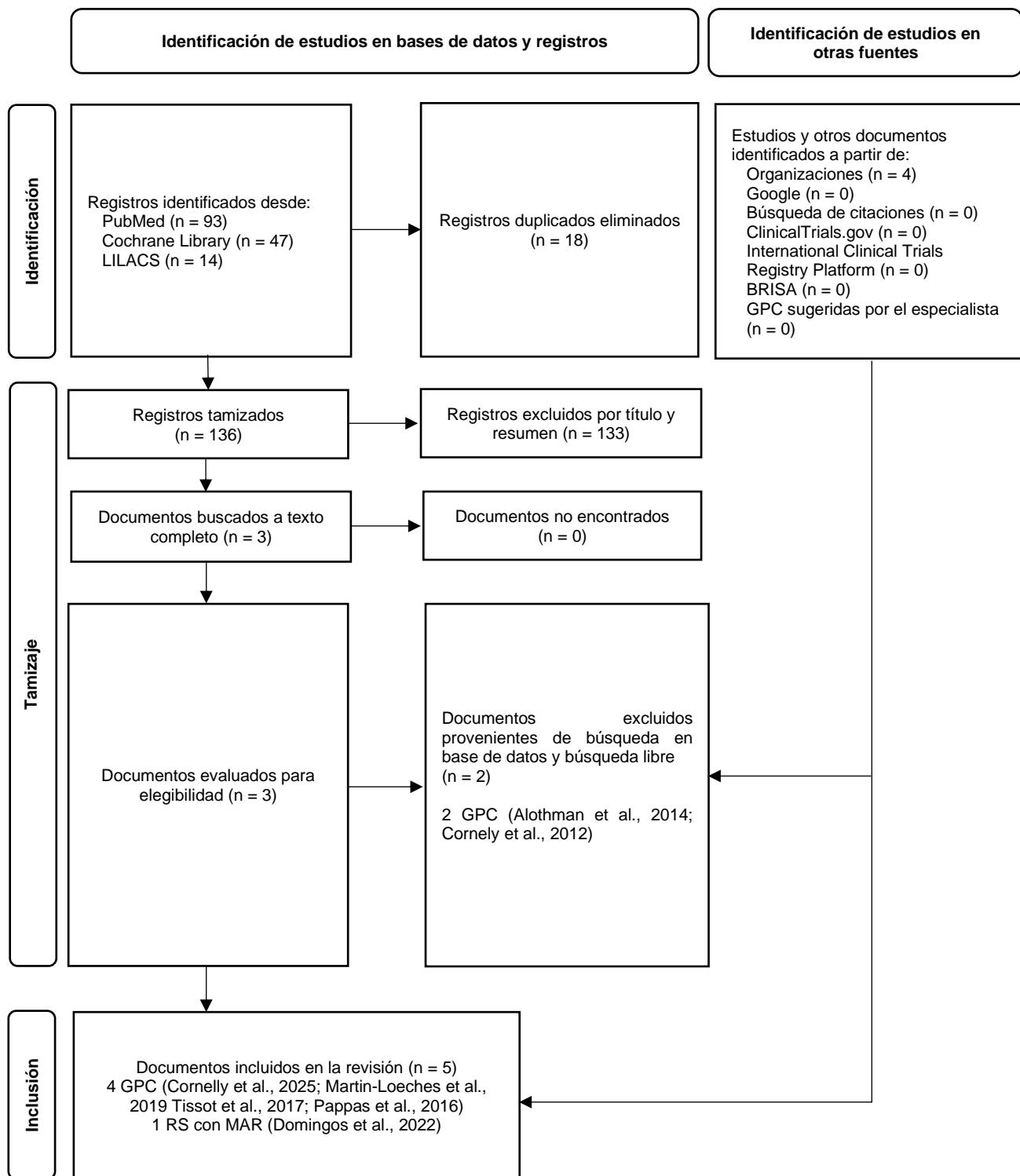
La selección de documentos se realizó en dos fases. En la primera fase, luego de obtener los resultados de búsqueda en las bases de datos, dos evaluadores de manera independiente realizaron la revisión y selección por título y resumen de los registros,

para este proceso se empleó el aplicativo web Rayyan. Ante cualquier conflicto a este nivel, se revisó el registro y se llegó a un acuerdo entre los evaluadores para determinar la inclusión del estudio. En la segunda fase, uno de los evaluadores revisó a texto completo los registros incluidos en la primera fase y realizó la selección final de los estudios. Los registros excluidos en la fase de texto completo se presentan en el Anexo N.º 3, Tabla 4. 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 Anexo N.º 2 del Material suplementario. La secuencia para la selección de la evidencia incluida en el presente dictamen se muestra en la Figura 1 de la sección de resultados.

Para el análisis crítico de los documentos incluidos en el presente dictamen se emplearon distintas herramientas, seleccionadas según el tipo de documento. Para las GPC se utilizaron los dominios 3 y 6 del *Appraisal of Guidelines Research & Evaluation II (AGREE-II)* y para las RS con MAR, la herramienta *A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews 2 (AMSTAR-2)* (Anexo N.º 4, Tabla 5 y 6). 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; MAR: metaanálisis en red; LILACS: Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud; 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 hasta el 18 de junio del 2025, y luego del proceso de selección se incluyeron cuatro GPC (Cornely et al., 2025; Martin-Lloeches et al., 2019; Tissot et al., 2017; Pappas et al., 2016) que contenían recomendaciones para pacientes con candidemia que presentan resistencia comprobada o sospechada, fracaso del tratamiento, intolerancia o disponibilidad limitada a otros antifúngicos. Además, se incluyó una RS con MAR (Domingos et al., 2022) que evaluó la tecnología sanitaria, la población y el comparador, pero de manera indirecta. Se decidió incluir la RS con MAR debido a que no se identificó ningún ECA de fase III, ni RS de ECA o estudios observacionales comparativos que responda a la pregunta PICO del presente dictamen de forma directa. Adicionalmente, no se encontraron registros de estudios en la página web de www.clinicaltrials.gov, ni en el International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP).

V. ANÁLISIS DE LA EVIDENCIA

La GPC de Cornely et al. publicada en 2025 (Cornely et al., 2025), recomienda el uso de L-AmB como tratamiento de segunda línea o de rescate para la candidemia, lo cual aplica para pacientes que no pueden ser tratados con equinocandinas debido a resistencia comprobada o sospechada a fármacos antifúngicos, fracaso del tratamiento o intolerancia (recomendación grado A, nivel de evidencia I)¹. La recomendación se basó en un ECA fase 3 de no inferioridad que comparó L-AmB con micafungina en pacientes de 16 años a más con diagnóstico de candidemia y candidiasis invasora como primera línea de tratamiento (Kuse et al., 2007). Los autores de la GPC evidenciaron un tratamiento exitoso (respuesta clínica y micológica) en el 89,6 % de pacientes tratados con micafungina y un 89,5 % en L-AmB (Kuse et al., 2007).

Respecto al análisis crítico, la GPC tiene una adecuada formulación metodológica según los dominios tres y seis del instrumento AGREE II (Anexo N.º 4, tabla 5). La GPC utilizó el sistema GRADE para la formulación de sus recomendaciones y la evaluación de la calidad de la evidencia. Los autores describieron métodos sistemáticos para la búsqueda de la evidencia y los criterios para seleccionarla. Si bien se describe la evidencia en la que se basa la recomendación, este estudio evaluó la eficacia de L-AmB en comparación con una equinocandina, pero dentro de su población no considera la intolerancia, disponibilidad limitada o resistencia a otros agentes antimicóticos. Además, los autores describieron que la guía ha sido revisada por revisores externos antes de su publicación, pero no describieron un procedimiento para actualizar la guía o el financiamiento de esta. Finalmente, la GPC no emite ninguna recomendación respecto al uso de D-AmB como tratamiento de segunda línea o de rescate, pero sí desaconseja su uso en el tratamiento de primera línea.

¹ Recomendación A: se recomienda fuertemente su uso. Nivel de evidencia I: evidencia que proviene de al menos un ensayo controlado aleatorio diseñado adecuadamente.

La GPC de Tissot et al. publicada en 2017, de la *European Conference on Infections in Leukemia* (ECIL), brinda recomendaciones para la población general y los pacientes con leucemia y trasplante de células madre hematopoyéticas con candidiasis invasora (Tissot et al., 2017). La ECIL recomienda, que la L-AmB debe ser considerada como una alternativa para el tratamiento de la candidiasis invasora en caso de contraindicación a equinocandinas en la población general (Recomendación A², nivel de evidencia I³) y en pacientes hematológicos (Recomendación A², nivel de evidencia II⁴). 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 invasora en niños y 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, los autores de la GPC no citan estudios que comparen el uso de D-AmB y L-AmB.

Respecto al análisis crítico, la GPC no cumple con los dominios tres y seis del AGREE II (Anexo N.º 4, tabla 5). Los autores de la GPC describen que se realizó la búsqueda de la evidencia en dos bases de datos, pero no describen los criterios para seleccionarla ni sus fortalezas y limitaciones. Esto es relevante dado que se espera que los autores de GPC presenten de forma explícita y transparente la valoración del riesgo de sesgo de los estudios seleccionados para emitir una recomendación. Además, no se encontró un juicio crítico que considere los beneficios en la salud, los efectos secundarios y los riesgos. Este punto es importante dado que el grupo elaborador de una GPC debería realizar un balance de riesgos y beneficios, así como de otros aspectos relevantes para una toma de decisión (Prasad 2024). Además, se menciona que las recomendaciones fueron discutidas por el grupo de trabajo durante la sesión plenaria de las conferencias y de no alcanzar consenso fueron sometidas a votación, no obstante, no especifican en qué evidencia se basaron. Los autores de la GPC utilizaron el sistema de calificación de ECIL para formular la fuerza de las recomendaciones y el nivel de evidencia, el cual se encuentra descrito en la guía. No obstante, 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. Por otro lado, no se detallan los conflictos de interés de los autores ni el financiamiento de la GPC. El equipo técnico del IETSI intentó acceder al enlace proporcionado en la publicación, pero no se halló dicha información.

La GPC elaborada por la *Infectious Diseases Society of America* (IDSA) para el manejo de candidiasis tuvo el objetivo de brindar pautas de tratamiento de acuerdo con la localización de la infección por Cándida en niños y adultos (Pappas et al., 2016). La

² Recomendación A: Buena evidencia para respaldar una recomendación de uso.

³ Nivel de evidencia I: evidencia de ≥ 1 ECA apropiadamente realizado.

⁴ Nivel de evidencia II: evidencia de ≥ 1 ensayo clínico bien diseñado, sin aleatorización; de estudios analíticos de cohorte o de casos y controles (preferiblemente de > 1 centro); de múltiples series de tiempo; o de resultados contundentes de experimentos no controlados.

IDSA recomienda la L-AmB como alternativa de tratamiento de candidemia en pacientes no neutropénicos si hay intolerancia, disponibilidad limitada o resistencia a otros agentes antimicóticos (recomendación fuerte; evidencia de alta calidad)⁵. La recomendación se basó en un ECA de fase 3 de no inferioridad que comparó L-AmB con una equinocandina (micafungina) en pacientes con candidemia y candidiasis invasora (Kuse et al., 2007). La IDSA no realizó alguna recomendación sobre el uso de D-AmB.

Respecto al análisis crítico, la GPC tiene una adecuada formulación metodológica según los dominios tres y seis del AGREE II (Anexo N.º 4, tabla 5). La IDSA utilizó el sistema GRADE para la evaluación de la calidad de la evidencia y la formulación de sus recomendaciones. Además, la IDSA utilizó métodos sistemáticos para la búsqueda de la evidencia, describió los criterios para seleccionarla y formular las recomendaciones. Si bien se describe el ECA en el que se basa la recomendación, este estudio evaluó la eficacia de L-AmB en comparación con una equinocandina, pero dentro de su población no considera la intolerancia, disponibilidad limitada o resistencia a otros agentes antimicóticos. Por otro lado, los autores de la GPC recibieron comentarios de dos revisores externos antes de la publicación de la guía. Además, la IDSA mencionó que anualmente se solicitará a los presidentes del panel su opinión sobre la necesidad de actualizar las directrices, como una potencial actualización. La guía fue financiada por la IDSA. Respecto a los conflictos de interés, 1 de 12 miembros (8,33 %) del comité de expertos reportó haber recibido apoyo para investigación y ser consultor de la farmacéutica fabricante de la tecnología en evaluación. Sin embargo, la guía menciona el manejo de los conflictos de interés reportados por parte de un comité, el cual revisó caso por caso para decidir si se debía excluir a un miembro del comité debido a un conflicto de interés. Finalmente, la GPC no hizo una recomendación o desaconsejó el uso de D-AmB para la población o presentó evidencia que evaluó la intervención y el comparador de la pregunta PICO del presente dictamen.

La GPC elaborada por la *European Society of Intensive Care Medicine* y la *European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* (ESICM/ESCMID), orientada al manejo de candidiasis invasora en pacientes críticamente enfermos (Martin-Loeches et al., 2019) recomienda el uso de L-AmB, a otras formulaciones lipídicas, cuando el tratamiento previo con equinocandinas y azoles ya haya fracasado (Recomendación fuerte, calidad de evidencia moderada). Basa su recomendación en una RS (Keane et al., 2018) que evaluó el uso de amfotericina B como primera línea de tratamiento en pacientes adultos críticamente enfermos con diagnóstico de candidemia o candidiasis invasora. Los autores de la RS concluyeron que la L-AmB se prefiere a la D-AmB por su perfil de seguridad.

⁵Recomendación fuerte: los efectos deseables de una intervención superan claramente los efectos indeseables. Evidencia de alta calidad: indica que la evidencia disponible proporciona un alto nivel de confianza en la estimación del efecto. Proviene de estudios bien realizados con resultados consistentes y un riesgo mínimo de sesgo, y es poco probable que investigaciones posteriores modifiquen significativamente la confianza en la estimación.

Respecto al análisis crítico, la GPC no cumple con los dominios tres y seis del AGREE II. La ESICM/ESCMID utilizó el sistema GRADE para la evaluación de la calidad de la evidencia y la formulación de sus recomendaciones. Sin embargo, los autores no describen los métodos sistemáticos para la búsqueda de la evidencia o los criterios para seleccionarla, así como, sus fortalezas y limitaciones. Además, los autores refieren que un comité de expertos fue el que en consenso emitió las recomendaciones en base a la evidencia científica y a criterios clínicos y epidemiológicos, cuando no llegaban a un acuerdo aplicaban la metodología Delphi según lineamientos de ESCMID. Se consideró consenso cuando ≥ 80 % de los miembros estaban de acuerdo. No obstante, no brindan detalles sobre el balance de riesgos y beneficios, así como de otros aspectos relevantes tomados en cuenta para emitir su consenso en la toma de decisión. Adicionalmente, no se describe un proceso de actualización de la guía ni su financiamiento. No se halló un documento suplementario respecto a la metodología del documento.

Domingos et al. publicaron en 2022 una RS con MAR con el objetivo de evaluar y comparar la eficacia y seguridad de los antifúngicos para el tratamiento de la candidemia (Domingos et al., 2022). Los autores incluyeron 13 ECA, con un total de 3632 pacientes mayores de 16 años con diagnóstico de candidemia o candidiasis invasora, con comorbilidades como neutropenia ($n = 611$), cáncer de órganos sólidos ($n = 556$), y diabetes ($n = 502$). Las intervenciones evaluadas fueron caspofungina, rezafungina, micafungina, anidulafungina, fluconazol, isavuconazol, L-AmB y D-AmB. Ningún ECA comparó de forma directa el uso de L-AmB con D-AmB, pero la RS sí realizó esta comparación como parte de su MAR. La duración media de los estudios fue de 18,2 meses (RIC 5-44 meses). El riesgo de sesgo fue evaluado con la escala de Jadad, la calidad metodológica general de los estudios se consideró moderada, con una puntuación media de Jadad de 3,31 (RIC 2-5), y solo tres estudios (23,1 %) obtuvieron una puntuación de 2. Los autores también utilizaron la herramienta de RoB 2 y concluyeron que el proceso de aleatorización y el ocultamiento de la asignación se describieron adecuadamente en siete estudios (53,8 %). Uno de los estudios fue de etiqueta abierta y se consideró con alto riesgo de sesgo en el dominio de cegamiento de los participantes y el personal. Además, otros siete estudios (53,8 %) no fueron claros en cómo realizaron el proceso de cegamiento. Por último, señalaron que 12 de 13 estudios (92,3 %) fueron clasificados como alto riesgo de sesgo debido al financiamiento por parte de compañías farmacéuticas o a la presencia de conflictos de interés.

Once estudios ($n = 3295$) compararon los siguientes 13 tratamientos: D-AmB (0,6-0,7 mg/kg), L-AmB (3 mg/kg), anidulafungina (50 mg, 75 mg y 100 mg), caspofungina (50 mg y 150 mg), fluconazol (400 mg), isavuconazol (200 mg), micafungina (100 mg y 150 mg) y rezafungina (200 mg y 400 mg/semana).

Respecto al desenlace de respuesta general al tratamiento se halló que L-AmB tuvo un OR de 1,28 (intervalo de credibilidad al 95 % [ICr 95 %]: de 0,04 a 45,06) en comparación con D-AmB, lo que se interpreta como que los pacientes tratados con L-

AmB tuvieron un 28 % más de probabilidades de alcanzar una respuesta general al tratamiento en comparación con los que recibieron D-AmB, sin embargo, el intervalo de credibilidad es amplio y no fue estadísticamente significativo, lo que indicaría imprecisión en la estimación. De acuerdo con el análisis de la superficie bajo la curva de la clasificación acumulada⁶ (SUCRA, por sus siglas en inglés), L-AmB obtuvo un SUCRA de 53%, situándose en la quinta posición, mientras que D-AmB obtuvo un SUCRA de 49%, ubicándose en la sexta posición de los 11 antifúngicos evaluados para el desenlace de respuesta general al tratamiento.

En relación con la descontinuación del antifúngico debido a eventos adversos, se halló que D-AmB tuvo un OR de 8,54 (ICr 95 %: de 0,05 a 1414,70) en comparación con L-AmB, lo que se interpreta como que la probabilidad de descontinuación de tratamiento es 8,54 veces más con D-AmB en comparación con L-AmB, con un intervalo de credibilidad amplio que no fue estadísticamente significativo indicando imprecisión en la estimación. De acuerdo con el análisis SUCRA, D-AmB obtuvo un valor de 88 %, lo que indica alta probabilidad de ubicarse entre las opciones con mayor descontinuación del antifúngico debido a eventos adversos, ocupando el primer lugar entre nueve tratamientos. En contraste, L-AmB presentó un SUCRA de 55 %, situándose en la tercera posición dentro de la jerarquización.

Los autores evaluaron otros resultados que fueron reportados sólo para D-AmB y en los que se consideró relevante reportar los resultados para otros antifúngicos como las equinocandinas (caspofungina) y azoles (fluconazol). Esto debido a que son alternativas de tratamiento de candidemia y a que la población descrita en el presente dictamen ha estado previamente expuesta a estos antifúngicos y no ha presentado una respuesta clínica o microbiológica ante su uso. La recurrencia se evaluó en seis antifúngicos. D-AmB ocupó el cuarto lugar con un SUCRA de 52 %, lo que indica una probabilidad intermedia de ubicarse entre los tratamientos con mayor recurrencia. En cambio, caspofungina a 150 mg obtuvo un SUCRA de 17 %, lo que sugiere mayor probabilidad de situarse entre las opciones con menor recurrencia. Sin embargo, para este desenlace no se evaluó a L-AmB por lo que no se presentaron medidas relativas para la comparación entre ambos medicamentos ni el SUCRA para la jerarquización entre ellos.

Respecto a eventos adversos, se evaluó la función hepática anormal. Los autores hallaron que la D-AmB (a dosis de 0,6-0,7 mg/kg) estaba más relacionada con la incidencia de este evento en comparación con la caspofungina 150 mg (OR: 0,08; ICr 95 %: 0,00 a 0,95). El análisis SUCRA mostró que D-AmB (87 %) y fluconazol 400 mg (68 %) tuvieron la mayor probabilidad de ubicarse entre las opciones con peor seguridad en cuanto a función hepática anormal. En contraste, caspofungina 150 mg (12 %) presentó la mayor probabilidad de situarse entre las alternativas más seguras respecto a la función hepática anormal. No obstante, no se evaluó a L-AmB para este desenlace

⁶ Estadístico derivado del metaanálisis en red, usado en revisiones sistemáticas para comparar múltiples tratamientos y estimar la probabilidad de que cada intervención se ubique en las mejores o peores posiciones de la clasificación o jerarquización entre ellos.

por lo que no se presentaron medidas relativas ni el SUCRA para la comparación entre ambos medicamentos.

De acuerdo con la herramienta AMSTAR 2, se consideró a la RS como de confianza baja, debido a que los autores de la revisión no consideraron el riesgo de sesgo de los estudios individuales al interpretar los resultados, criterio crítico de acuerdo con la herramienta. Además, los autores no brindaron información respecto a las fuentes de financiamiento de cada estudio incluido, ni proporcionaron una explicación satisfactoria y discutieron cualquier heterogeneidad observada en los resultados de la revisión. La RS señala que se realizó una búsqueda sistemática en dos bases de datos hasta noviembre del 2021 y que sólo incluyeron ECA publicados entre los años 1996 y 2020, que tuvieron como intervención y comparador antifúngicos en 12 de 13 estudios, sólo uno tuvo placebo como comparador. Respecto a las limitaciones halladas, si bien la población incluida en la RS con MAR incluyó pacientes con diagnóstico de candidemia, no mencionan que han sido previamente expuestos a azoles y/o equinocandinas y con intolerancia a D-AmB, por lo que sería considerado como evidencia indirecta para la PICO del presente dictamen. En lo referente a los desenlaces evaluados, los investigadores de la RS utilizaron la definición de los estudios incluidos, las cuales fueron similares entre sí respecto a la respuesta general al tratamiento (considerando la respuesta clínica y microbiológica), a la recurrencia de infección tras completar el tratamiento, a la descontinuación y a la presencia de eventos adversos. Por otro lado, los autores de la RS no evaluaron la certeza de la evidencia para los desenlaces descritos. Además, la evidencia presentada para responder a la pregunta PICO del presente dictamen de ETS se limitó al uso de evidencia indirecta, lo que reduciría su certeza. Los autores reportaron algunas limitaciones como la inclusión de un número reducido de estudios, el alto riesgo de sesgo y la heterogeneidad entre estudios (variación de dosis, duración del tratamiento y medición de eventos adversos). Finalmente, los autores no reportaron conflictos de interés ni fuentes de financiamiento.

En resumen, las GPC incluidas coinciden en recomendar el uso de L-AmB en pacientes con diagnóstico de candidemia que presentan resistencia, fracaso de tratamiento, intolerancia o disponibilidad limitada de otros antifúngicos. Esta recomendación se basa en un ECA que comparó una equinocandina con L-AmB, para evaluar la no inferioridad de L-AmB en pacientes con candidemia. Además, no se halló evidencia directa que compare L-AmB con D-AmB, tanto para recomendaciones a favor de su uso como para recomendaciones en contra de su uso.

Debido a la falta de estudios que evaluaron L-AmB versus D-AmB de forma directa, se decidió incluir una RS con MAR que evaluó esta comparación de manera indirecta para el desenlace de respuesta general (clínica y microbiológica) y para la descontinuación del antifúngico debido a eventos adversos (Domingos et al., 2022). Es importante señalar que los autores de la RS con MAR no incluyeron ningún estudio que comparó directamente L-AmB con D-AmB. Sin embargo, los autores incluyeron cuatro estudios

que evaluaron D-AmB con una muestra que incluyó desde 72 a 239 pacientes, mientras que para L-AmB se incluyeron dos estudios con una muestra de 493 a 531 pacientes. Debido al número reducido de estudios, de tamaño de muestra, y de número de eventos para cada desenlace, la precisión de los resultados estaría afectada y expresada con amplios ICr 95 %. No obstante, al realizar el análisis SUCRA, D-AmB se ubicó entre las peores opciones en cuanto a discontinuación del tratamiento y respuesta general al tratamiento, mientras que L-AmB mostró una mayor probabilidad de estar entre las mejores opciones para ambos desenlaces. Respecto a otros desenlaces en los que no se comparó el uso de L-AmB y de D-AmB, se halló que D-AmB se ubicó entre las peores posiciones de la jerarquización de tratamientos para los desenlaces de recurrencia y función hepática anormal que una equinocandina (caspofungina). Adicionalmente, para el desenlace de función hepática anormal, D-AmB y fluconazol se ubicaron entre las peores posiciones de los antifúngicos evaluados.

Actualmente no se cuenta con evidencia directa proveniente de ECA o estudios observacionales que comparen el uso de L-AmB con D-AmB en la población propuesta en el presente dictamen. Tampoco se identificaron estudios en desarrollo o ejecución al consultar la página web de registros de ensayos clínicos www.clinicaltrials.gov.

La amfotericina B es un medicamento antiguo, aprobado por primera vez en su formulación con deoxicolato de sodio. Posteriormente, surgieron las formulaciones lipídicas, entre ellas la L-AmB, debido a los efectos tóxicos que D-AmB presentaba. La estructura de L-AmB evita que el fármaco se metabolice antes de llegar a los tejidos diana y minimiza la exposición de los tejidos sanos al fármaco, lo que explica los menores eventos adversos en comparación a la D-AmB (Suberviela 2021). Es por esto que L-AmB es mejor tolerada que D-AmB y se utiliza en pacientes que son intolerantes a la terapia con D-AmB (Laniado-Laborín y Cabrales-Vargas 2009). Esto también lo señala la FDA al indicar L-AmB para el tratamiento de pacientes con infecciones por *Candida spp.* refractarias a la D-AmB, o en quienes la insuficiencia renal o la toxicidad inaceptable impiden su uso (DailyMed, 2023; FDA, 2020).

Por su parte, la administración de D-AmB se asocia a EA inmediatos relacionados a la infusión, tales como fiebre, escalofríos, náuseas, vómitos, cefalea, shock anafiláctico y a EA más tardíos como hipocalémia, hipomagnesemia, toxicidad medular e injuria renal aguda (Quinteros A et al., 2010). A su vez, estos eventos se asocian con una mayor mortalidad y estancia hospitalaria (Bates et al., 2001). Una RS que evaluó la eficacia y seguridad de las formulaciones lipídicas de amfotericina B en pacientes con infecciones fúngicas invasivas (incluidas infecciones por *Cándida spp.*) y alguna inmunosupresión reportó que no hubo diferencias en la eficacia al compararlas con la D-AmB. No obstante, todas las formulaciones lipídicas tuvieron un mejor perfil de seguridad en relación con los eventos adversos relacionados a la infusión y a la injuria renal aguda (Steimbach et al., 2017). Adicionalmente, los autores de un ECA que comparó D-AmB con L-AmB para el tratamiento empírico en pacientes con fiebre persistente y

neutropenia hallaron que aquellos pacientes que recibieron L-AmB presentaron menos hipocalémia (Walsh et al., 1999).

A pesar de la similar eficacia entre L-AmB y D-AmB, la presencia de eventos adversos por el uso de D-AmB puede requerir la interrupción del tratamiento. Esto afectará la respuesta clínica y microbiológica en un paciente con una infección micótica grave. Sin embargo, se recomiendan algunas estrategias para la prevención, seguimiento y tratamiento de la toxicidad de D-AmB tales como el monitoreo de electrolitos, de la función renal, del magnesio, del fósforo, la administración de cloruro de sodio al 0,9 % antes o durante la infusión, el evitar el uso de terapia nefrotóxica concomitante, y el preferir el uso de formulaciones lipídicas de AmB (PAHO 2022; Laniado-Laborín y Cabrales-Vargas 2009; Harbarth et al., 2001). Las estrategias mencionadas podrían reducir el riesgo de toxicidad, pero no eliminarlas. Respecto al uso de AmB e injuria renal aguda, los estudios *in vitro* sugieren que aproximadamente la mitad de la toxicidad tubular que causa el deterioro en la tasa de filtrado glomerular (TFG) puede estar mediada por el deoxicolato (Zager et al., 1992; Cavassin et al., 2021). De esta manera, si bien la administración de solución salina podría mejorar la disminución de la TFG, no tendría un impacto en la disfunción tubular que causaría vasoconstricción con caída de la TFG e hipocalémia. En un estudio realizado en pacientes con leishmaniasis mucocutánea tratados con D-AmB por 10 semanas (3 veces por semana a una dosis de 50 mg por dosis) que recibieron solución salina o dextrosa al 5 % previo a la infusión de D-AmB, se reportó que ningún paciente presentó un incremento de creatinina mayor a 1,7 mg/dl, pero el grupo que recibió solución salina presentó mayor hipocalémia (Llanos et al., 1991). Esto también se evidencia en las GPC incluidas en el presente dictamen, en las que se desaconseja el uso de D-AmB como primera línea de tratamiento para candidemia o no emiten ninguna recomendación respecto al uso de D-AmB como segunda línea de tratamiento (Cornely et al., 2025). Por otro lado, otra GPC recomienda el uso de L-AmB para la población objetivo del presente dictamen (Martin-Loeches et al., 2019). Estas GPC mencionan que el uso clínico de la D-AmB está limitado por los EA, que pueden ser menores con el uso de formulaciones lipídicas de AmB. Además, ninguna GPC emitió recomendaciones sobre el uso de estrategias para la prevención y/o tratamiento de la toxicidad durante la administración de D-AmB.

En conclusión, con todo lo mencionado previamente, se consideraron los siguientes aspectos: i) Actualmente, los pacientes adultos con diagnóstico de candidemia previamente expuestos a azoles y/o equinocandinas y con intolerancia a D-AmB cuentan con la D-AmB como tratamiento, la cual se encuentra disponible en el petitorio de EsSalud. ii) Las GPC recomiendan L-AmB como una opción terapéutica para pacientes con diagnóstico de candidemia que presentan resistencia comprobada o sospechada, fracaso del tratamiento, intolerancia o disponibilidad limitada a otros antifúngicos. En estos contextos, ninguna de las GPC incluidas recomiendan a la D-AmB. iii) Ante la ausencia de ECA o estudios observacionales que comparan directamente L-AmB con D-AmB se decidió incluir evidencia indirecta proveniente de

una RS con MAR considerando que no existen registros de estudios en curso, así como que es poco probable que se desarrolle debido a que D-AmB es un antifúngico antiguo que tendría un perfil de seguridad desfavorable frente a antifúngicos emergentes. iv) La RS con MAR evidenció que L-AmB comparado con D-AmB presentó una respuesta general al tratamiento y descontinuación del tratamiento similar. Sin embargo, en el análisis SUCRA, la L-AmB se ubicó en una mejor posición en la respuesta general al tratamiento respecto a D-AmB. Además, la D-AmB se ubicó en primer lugar respecto a todos los antifúngicos evaluados para la descontinuación del tratamiento debido a EA. Adicionalmente, la D-AmB se ubicó entre los peores tratamientos para la recurrencia posterior al término de tratamiento y la función hepática anormal. v) Las formulaciones lipídicas de amfotericina B, incluida L-AmB, surgen ante la toxicidad presentada por la D-AmB. Los EA relacionados a la infusión y otros más tardíos se han asociado a recurrencia de la enfermedad, descontinuación del tratamiento, mayor estancia hospitalaria y mayor mortalidad. vi) Por estos motivos se consideró que L-AMB podría brindar un beneficio en cuanto al perfil de seguridad respecto a D-AmB para la población objetivo del presente dictamen. No obstante, se debería realizar una estricta farmacovigilancia en los pacientes que reciban L-AmB en EsSalud.

VI. CONCLUSIÓN

Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación-IETSI aprueba el uso de amfotericina B liposomal para pacientes adultos con diagnóstico de candidemia previamente expuestos a azoles y/o a equinocandinas y con intolerancia a amfotericina B deoxicolato, según lo establecido en el Anexo N.º 1. La vigencia del presente dictamen preliminar es de un año a partir de la fecha de publicación. Asimismo, la continuación de aprobación de uso estará sujeta a la evaluación de los resultados obtenidos y de la nueva evidencia que surja en el tiempo.

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Alothman, Adel F., Tariq Al-Musawi, Hail M. Al-Abdely, et al. 2014. «Clinical Practice Guidelines for the Management of Invasive Candida Infections in Adults in the Middle East Region: Expert Panel Recommendations». *Journal of Infection and Public Health* 7 (1): 6-19. <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2013.08.002>.
- Bates, D. W., L. Su, D. T. Yu, et al. 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>.
- 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>.
- Cavassin, Francelise B., João Luiz Baú-Carneiro, Rogério R. Vilas-Boas, y Flávio Queiroz-Telles. 2021. «Sixty Years of Amphotericin B: An Overview of the Main Antifungal Agent Used to Treat Invasive Fungal Infections». *Infectious Diseases and Therapy* 10 (1): 115-47. <https://doi.org/10.1007/s40121-020-00382-7>.
- Chow, Jennifer K., Yoav Golan, Robin Ruthazer, et al. 2008. «Risk Factors for Albicans and Non-Albicans Candidemia in the Intensive Care Unit». *Critical Care Medicine* 36 (7): 1993-98. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e31816fc4cd>.
- Cornely, O. A., M. Bassetti, T. Calandra, 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., Rosanne Sprute, Matteo Bassetti, et al. 2025. «Global Guideline for the Diagnosis and Management of Candidiasis: An Initiative of the ECMM in Cooperation with ISHAM and ASM». *The Lancet. Infectious Diseases* 25 (5): e280-93. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(24\)00749-7](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(24)00749-7).
- Cuenca-Estrella, M., P. E Verweij, M. C Arendrup, et al. 2012. «ESCMID* guideline for the diagnosis and management of *Candida* diseases 2012: diagnostic procedures». *Clinical Microbiology and Infection* 18 (diciembre): 9-18. <https://doi.org/10.1111/1469-0691.12038>.
- DailyMed. (2025) *DailyMed-AMBISOME-amphotericin b injection, powder, lyophilized for solution*. <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=f7be6506-4d20-401e-a0ff-02ad7c33158a>
- DIGEMID (2024a) Amphonex.
https://www.digemid.minsa.gob.pe/Archivos/FichasTécnicas/EspecialidadesFarmacéuticas/2024/EE05171_FT_V01.pdf
- DIGEMID (2024b) Ambilon.
https://www.digemid.minsa.gob.pe/Archivos/FichasTécnicas/EspecialidadesFarmacéuticas/2024/EE04808_FT_V01.pdf
- DIGEMID (2021) Amfotericina.
https://www.digemid.minsa.gob.pe/Archivos/FichasTécnicas/EspecialidadesFarmacéuticas/2021/EE09569_FT_V01.pdf
- DIGEMID (2021) Amphotot.
https://www.digemid.minsa.gob.pe/Archivos/FichasTécnicas/EspecialidadesFarmacéuticas/2021/EE09710_FT_V01.pdf
- DIGEMID (2019) Amphoret.
https://www.digemid.minsa.gob.pe/Archivos/FichasTécnicas/EspecialidadesFarmacéuticas/2019/EE07834_FT_V01.pdf

DIGEMID (2018) Ambisome.

https://www.digemid.minsa.gob.pe/Archivos/FichasTecnicas/EspecialidadesFarmaceuticas/2018/EE06393_FT_V01.pdf

Domingos, Eric L., Raquel O. Vilhena, Josiane M. M. F. Santos, et al. 2022. «Comparative Efficacy and Safety of Systemic Antifungal Agents for Candidemia: A Systematic Review with Network Meta-Analysis and Multicriteria Acceptability Analyses». *International Journal of Antimicrobial Agents* 60 (2): 106614. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2022.106614>.

FDA (1997) Ambisome.

https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/97/050740a_081797-1.pdf

Giacobbe, Daniele Roberto, Alberto Enrico Maraolo, Vittorio Simeon, et al. 2020. «Changes in the Relative Prevalence of Candidaemia Due to Non-Albicans Candida Species in Adult in-Patients: A Systematic Review, Meta-Analysis and Meta-Regression». *Mycoses* 63 (4): 334-42. <https://doi.org/10.1111/myc.13054>.

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>.

Hamburger, Flávio Guinsburg, Ana Cristina Gales, y Arnaldo Lopes Colombo. 2024. «Systematic Review of Candidemia in Brazil: Unlocking Historical Trends and Challenges in Conducting Surveys in Middle-Income Countries». *Mycopathologia* 189 (4): 60. <https://doi.org/10.1007/s11046-024-00867-w>.

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, 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>.

IETSI - EsSalud. 2016. «Resolución N° 014-IETSI-ESSALUD-2016». mayo 11. https://www.essalud.gob.pe/ietsi/pdfs/normas/Directiva_003_2016_Fuera_de_Peritorio_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.

Keane, Sean, Pierce Geoghegan, Pedro Povoa, Saad Nseir, Alejandro Rodriguez, y Ignacio Martin-Loeches. 2018. «Systematic Review on the First Line Treatment of Amphotericin B in Critically Ill Adults with Candidemia or Invasive Candidiasis». *Expert Review of Anti-Infective Therapy* 16 (11): 839-47. <https://doi.org/10.1080/14787210.2018.1528872>.

Khwaja, Arif. 2012. «KDIGO Clinical Practice Guidelines for Acute Kidney Injury». *Nephron. Clinical Practice* 120 (4): c179-184. <https://doi.org/10.1159/000339789>.

Koehler, P., M. Stecher, O. A. Cornely, et al. 2019. «Morbidity and Mortality of Candidaemia in Europe: An Epidemiologic Meta-Analysis». *Clinical Microbiology and Infection: The Official Publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* 25 (10): 1200-1212. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2019.04.024>.

- 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, Ploenchana Chetchotisakd, Clovis Arns da Cunha, 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).
- Laniado-Laborín, Rafael, y María Noemí Cabrales-Vargas. 2009. «Amphotericin B: side effects and toxicity». *Revista Iberoamericana de Micología* 26 (4): 223-27. <https://doi.org/10.1016/j.riam.2009.06.003>.
- Llanos, A., J. Cieza, J. Bernardo, et al. 1991. «Effect of Salt Supplementation on Amphotericin B Nephrotoxicity». *Kidney International* 40 (2): 302-8. <https://doi.org/10.1038/ki.1991.214>.
- Lopes, José António, y Sofia Jorge. 2013. «The RIFLE and AKIN classifications for acute kidney injury: a critical and comprehensive review». *Clinical Kidney Journal* 6 (1): 8-14. <https://doi.org/10.1093/ckj/sfs160>.
- Martin-Lloeches, Ignacio, Massimo Antonelli, Manuel Cuenca-Estrella, et al. 2019. «ESICM/ESCMID Task Force on Practical Management of Invasive Candidiasis in Critically Ill Patients». *Intensive Care Medicine* 45 (6): 789-805. <https://doi.org/10.1007/s00134-019-05599-w>.
- Organization, World Health. 2022. *Guidelines for Diagnosing, Preventing and Managing Cryptococcal Disease among Adults, Adolescents and Children Living with HIV*. World Health Organization. <https://iris.who.int/handle/10665/357088>.
- Pappas, Peter G., Carol A. Kauffman, David R. Andes, 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. 2018a. «Invasive Candidiasis». *Nature Reviews. Disease Primers* 4 (mayo): 18026. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2018.26>.
- Pappas, Peter G., Michail S. Lionakis, Maiken Cavling Arendrup, Luis Ostrosky-Zeichner, y Bart Jan Kullberg. 2018b. «Invasive Candidiasis». *Nature Reviews. Disease Primers* 4 (mayo): 18026. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2018.26>.
- Patterson, Thomas F., George R. Thompson, David W. Denning, et al. 2016. «Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Aspergillosis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America». *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America* 63 (4): e1-60. <https://doi.org/10.1093/cid/ciw326>.
- Prasad, Manya. 2024. «Introduction to the GRADE tool for rating certainty in evidence and recommendations». *Clinical Epidemiology and Global Health* 25 (enero): 101484. <https://doi.org/10.1016/j.cegh.2023.101484>.
- Quinteros A, Roxanna, Alberto Fica C, Nancy Abusada A, Lorena Muñoz C, Catalina Novoa M, y Carlos Gallardo A. 2010. «Uso de amfotericina B deoxicolato y sus reacciones adversas en un hospital universitario en Chile». *Revista chilena de infectología* 27 (1): 25-33. <https://doi.org/10.4067/S0716-10182010000100004>.
- Steimbach, Laiza M., Fernanda S. Tonin, Suzane Virtuoso, et al. 2017. «Efficacy and Safety of Amphotericin B Lipid-Based Formulations—A Systematic Review and Meta-Analysis». *Mycoses* 60 (3): 146-54. <https://doi.org/10.1111/myc.12585>.
- Suberviela, Borja. 2021. «[Clinical safety of liposomal amphotericin B]». *Revista Iberoamericana De Micología* 38 (2): 56-60. <https://doi.org/10.1016/j.riam.2021.02.001>.
- Tissot, Frederic, Samir Agrawal, Livio Pagano, et al. 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>.
- Walsh, T. J., R. W. Finberg, C. Arndt, 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>.
- Wang, Kaifei, Yanping Luo, Wei Zhang, et al. 2020. «Diagnostic Value of Candida Mannan Antigen and Anti-Mannan IgG and IgM Antibodies for Candida Infection». *Mycoses* 63 (2): 181-88. <https://doi.org/10.1111/myc.13035>.
- 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. ANEXO

ANEXO N.º 1. CONDICIONES DE USO

El paciente considerado para recibir amfotericina B liposomal debe cumplir con los siguientes criterios clínicos. Estos criterios deben ser acreditados por el médico especialista en enfermedades infecciosas y tropicales y/o por el Programa de Optimización del Uso de Antimicrobianos (PROA) al momento de solicitar la aprobación del medicamento al Comité Farmacoterapéutico correspondiente en cada paciente específico (Directiva N.º 003-IETSI-ESSALUD-2016):

Diagnóstico/ condición de salud	Paciente adulto con diagnóstico de candidemia previamente expuesto a azoles y/o a equinocandinas y con intolerancia a amfotericina B deoxicolato.
Grupo etario	Adultos de 18 años a más.
Tiempo máximo que el Comité Farmacoterapéutico puede aprobar el uso del medicamento en cada paciente	4 semanas
Condición clínica del paciente para ser apto de recibir el medicamento[§]	<p>Se debe acreditar con documentos de la historia clínica todos los siguientes criterios:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Diagnóstico clínico, laboratorial y microbiológico de candidemia establecido por un médico especialista en medicina de enfermedades infecciosas y tropicales y/o PROA. - Acreditar que el paciente recibió previamente azoles y/o equinocandinas. - Acreditar que el paciente presenta intolerancia* a amfotericina B deoxicolato - Ausencia de contraindicación** al uso de amfotericina B liposomal según lo estipulado en las fichas técnicas del medicamento aprobado por DIGEMID[¶].
Presentar la siguiente información en los reportes de seguimiento[§] utilizando el Anexo N.º 7	<p>Presentar la siguiente información después de iniciado el tratamiento.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Respuesta clínica***. - Notificación de sospecha de reacción adversa registrada en el ESSI (ítem de notificación de RAM[◊]) y con resultado de la evaluación de causalidad como definitivo o probable por el Comité de Farmacovigilancia† del centro asistencial, de corresponder.
Criterios para la suspensión del medicamento	<ul style="list-style-type: none"> - Médico especialista determina que no hay respuesta clínica*** al tratamiento antifúngico. - Eventos adversos****.

**Toxicidad renal: definida de acuerdo con la guía de KDIGO para lesión renal aguda o según los criterios de RIFLE o; alteraciones hidroelectrolíticas entre otras (Khwaja 2012; Lopes y Jorge 2013).

**Hipersensibilidad a amfotericina B o a alguno de los excipientes (DIGEMID, 2024a, 2024b, 2021, 2018).

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

****Especial precaución: anafilaxis y reacciones anafilactoides asociadas con la perfusión. Si se produjera una reacción anafiláctica/anafilactoide grave, debería discontinuarse inmediatamente la perfusión, y el paciente no debería recibir ninguna perfusión posterior de este medicamento; Alteración de electrolitos séricos (particularmente potasio y magnesio), así como la función renal, hepática y hematopoyética. Si se produjera una disminución clínicamente significativa de la función renal o empeoramiento de cualquiera de los otros parámetros, debería considerarse la reducción de la dosis, o la suspensión temporal o definitiva del tratamiento (DIGEMID, 2024a, 2024b, 2021, 2018).

[¶]DIGEMID: Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas.

[◊]RAM: Reacción adversa medicamentosa.

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

IX. MATERIAL SUPLEMENTARIO

ANEXO N.º 2: ESTRATEGIAS DE BÚSQUEDA

Tabla 1. Estrategia de búsqueda bibliográfica en PubMed

Base de datos	PubMed Fecha de búsqueda: 18 de junio de 2025	Resultado
Estrategia	#1 (Candidemia[Mesh] OR Candidemia[tiab] OR Candidiasis[tiab] OR Candida[tiab]) AND (Liposomal Amphotericin B[nm] OR ((Amphotericin B[Mesh] OR Amphotericin B[tiab] OR Fungizone[tiab] OR Amphocil[tiab] OR Amphotericin[tiab])) AND (Liposomes[Mesh] OR Liposom*[tiab] OR Niosom*[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 Control*[tiab] OR "Randomized Trial"[tiab:-3] 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])))	93

Tabla 2: Estrategia de búsqueda en Cochrane Library

Base de datos	Cochrane Library Fecha de búsqueda: 18 de junio de 2025	Resultado
Estrategia	#1 MH Candidemia	7
	#2 Candidemia:ti,ab,kw	194
	#3 Candidiasis:ti,ab,kw	2779
	#4 Candida:ti,ab,kw	2389
	#5 #1 OR #2 OR #3 OR #4	4158
	#6 MH Liposomal Amphotericin B	3
	#7 MH Amphotericin B	36
	#8 Amphotericin-B:ti,ab,kw	1232
	#9 Fungizone:ti,ab,kw	7
	#10 Amphocil:ti,ab,kw	6
	#11 Amphotericin:ti,ab,kw	1290
	#12 #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11	1311
	#13 MH Liposomes	15
	#14 Liposom*:ti,ab,kw	3763
	#15 Niosom*:ti,ab,kw	49
	#16 #13 OR #14 OR #15	3801
	#17 #12 AND #16	347
	#18 #6 OR #17	349
	#19 #5 AND #18	47

Tabla 3: Estrategia de búsqueda en LILACS

Base de datos	LILACS Fecha de búsqueda: 18 de junio de 2025	Resultado
Estrategia	#1 ((mh:(candidemia) OR (candidemia) OR (candidiasis) OR (candida)) AND (mh:(amphotericin b) OR (amphotericin b) OR (amfotericina b) OR (fungizone) OR (amphocil) OR (amphotericin) OR (amfocil) OR (amfotericin*)) AND (mh:(liposomes) OR (liposom*) OR (niosom*))) AND db:(“LILACS” OR “BRISA”) AND instance:”lilacsplus”	14

**ANEXO N.º 3: MOTIVOS DE EXCLUSIÓN DE LOS DOCUMENTOS REVISADOS A
TEXTO COMPLETO**

Tabla 4. Motivos de exclusión de los documentos revisados a texto completo

Cita	Diseño o tipo de documento	Motivo de exclusión
(Alothman et al., 2014)	GPC	Es un consenso, no emite recomendaciones con un sistema de gradación.
(Cornely et al., 2012)	GPC	Se incluyó una GPC actualizada.

ANEXO N.º 4: EVALUACIÓN DE LA CALIDAD METODOLÓGICA DE GPC Y RS

Tabla 5. Evaluación metodológica de guías de práctica clínica según los dominios 3 y 6 del instrumento AGREE-II

Dominios e ítems	Cornelly 2025	Martin- Loeches 2019	Tissot 2017	Pappas 2016
Dominio 3 – Rigor en la Elaboración				
Se han utilizado métodos sistemáticos para la búsqueda de la evidencia	7	1	7	7
Los criterios para seleccionar la evidencia se describen con claridad	7	1	1	7
Las fortalezas y limitaciones del conjunto de la evidencia están claramente descritas	7	1	1	7
Los métodos utilizados para formular las recomendaciones están claramente descritos	7	7	7	7
Al formular las recomendaciones han sido considerados los beneficios en salud, los efectos secundarios y los riesgos	7	1	3	7
Hay una relación explícita entre cada una de las recomendaciones y las evidencias en las que se basan	7	7	7	7
La guía ha sido revisada por expertos externos antes de su publicación	7	1	1	7
Se incluye un procedimiento para actualizar la guía	1	1	3	7
Subtotal del dominio	50	20	30	56
	88 %	25 %	46 %	100 %
Dominio 6 - Independencia Editorial				
Los puntos de vista de la entidad financiadora no han influido en el contenido de la guía.	1	1	1	
Se han registrado y abordado los conflictos de intereses de los miembros del grupo elaborador	7	1	1	3
Subtotal del dominio	8	2	2	7
	50 %	0 %	0 %	10 %
Total	69 %	13 %	23 %	83 %

El puntaje para cada ítem es asignado según el manual del instrumento AGREE-II: desde el 1 (muy en desacuerdo) hasta el 7 (muy de acuerdo).

Tabla 6. Evaluación metodológica de revisiones sistemáticas según el instrumento AMSTAR 2 modificado por el IETSI.

Ítem del instrumento AMSTAR 2	Dominios 2022
1. ¿Las preguntas de investigación y los criterios de inclusión para la revisión incluyen los componentes PICO?	Sí
2. ¿El reporte de la revisión contiene una declaración explícita de que los métodos de la revisión fueron establecidos con anterioridad a su realización y justifica cualquier desviación significativa del protocolo?	Sí
3. ¿Los autores de la revisión explicaron su decisión sobre los diseños de estudio a incluir en la revisión?	No
4. ¿Los autores de la revisión usaron una estrategia de búsqueda bibliográfica exhaustiva?	Sí
5. ¿Los autores de la revisión realizaron la selección de estudios por duplicado?	Sí
6. ¿Los autores de la revisión realizaron la extracción de datos por duplicado?	Sí
7. ¿Los autores de la revisión proporcionaron una lista de estudios excluidos y justificaron las exclusiones?	Sí
8. ¿Los autores de la revisión describieron los estudios incluidos con suficiente detalle?	Sí
9. ¿Los autores de la revisión usaron una técnica satisfactoria para evaluar el riesgo de sesgo de los estudios individuales incluidos en la revisión?	Sí
10. ¿Los autores de la revisión reportaron las fuentes de financiación de los estudios incluidos en la revisión?	No
11. Si se realizó un meta-análisis, ¿los autores de la revisión usaron métodos apropiados para la combinación estadística de resultados?	Sí
12. Si se realizó un meta-análisis, ¿los autores de la revisión evaluaron el impacto potencial del riesgo de sesgo en estudios individuales sobre los resultados del meta-análisis u otra síntesis de evidencia?	Sí
13. ¿Los autores de la revisión consideraron el riesgo de sesgo de los estudios individuales al interpretar / discutir los resultados de la revisión?	No
14. ¿Los autores de la revisión proporcionaron una explicación satisfactoria y discutieron cualquier heterogeneidad observada en los resultados de la revisión?	No
15. Si se realizó síntesis cuantitativa ¿los autores de la revisión llevaron a cabo una adecuada investigación del sesgo de publicación (sesgo de estudio pequeño) y discutieron su probable impacto en los resultados de la revisión?	Sí
16. ¿Los autores de la revisión informaron de cualquier fuente potencial de conflicto de intereses, incluyendo cualquier financiamiento recibido para llevar a cabo la revisión?	Sí