



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 005-DETS-IETSI-2024
EFICACIA Y SEGURIDAD DE AMFOTERICINA B LIPOSOMAL EN
PACIENTES PEDIÁTRICOS CON INFECCIÓN FÚNGICA INVASIVA,
INMUNOCOMPROMETIDOS Y CON INTOLERANCIA O
CONTRAINDICACIÓN A AMFOTERICINA B DEOXICOLATO**

Documento elaborado según Resolución de Institución de Evaluación de Tecnologías
en Salud e Investigación N° 97-IETSI-ESSALUD-2022

**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

Abril, 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. Lucy Jesus Gendrau Castillo - directora, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. IETSI – EsSalud.
4. Silvia Bertha Arrieta Mendoza – profesional que presta servicios especializados para el IETSI.
5. Akram Abdul Hernández Vásquez – profesional que presta servicios especializados para el IETSI.

ESPECIALISTAS CLINICOS CONSULTADOS PARA VALIDACIÓN DE CONDICIONES DE USO

1. Dr. Luis Hercilla Vasquez, infectólogo del Hospital Alberto Sabogal Sologuren.
2. Dr. Giancarlo Perez Lazo, infectólogo del Hospital Guillermo Almenara Irigoyen.

CONFLICTO DE INTERÉS

Los miembros del equipo redactor manifiestan no tener conflicto de interés de tipo financiero respecto a la tecnología evaluada.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud – EsSalud.

CITACIÓN

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.

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° 111-IETSI-ESSALUD-2021, y ampliada mediante Resolución de Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación N° 97-IETSI-ESSALUD-2022, se ha elaborado el presente dictamen, el cual expone la evaluación de la eficacia y seguridad de amfotericina B liposomal en pacientes pediátricos con infección fúngica invasiva, inmunocomprometidos y con intolerancia o contraindicación a amfotericina B deoxicolato. Así, la Dra. Melissa Morales Coloma y la Dra. Adriana Bustinza Álvarez, médicos especialistas en Hematología del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins – EsSalud, siguiendo la Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016 enviaron al Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación - IETSI la solicitud de autorización de uso del producto farmacéutico amfotericina B liposomal no incluido en el Petitorio Farmacológico del EsSalud.

Con el objetivo de hacer precisiones respecto a los componentes de la pregunta PICO, se llevó a cabo una reunión técnica con el Dr. Erick Vitto Mattos Villena, médico especialista en hematología pediátrica del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, además de los representantes del equipo técnico del IETSI, estableciéndose como pregunta PICO final, la siguiente:

Tabla 1. Pregunta PICO validada con especialista

Población	Pacientes pediátricos con infección fúngica invasiva, inmunocomprometidos* y con intolerancia** o contraindicación a amfotericina B deoxicolato
Intervención	Amfotericina B liposomal***
Comparador	Amfotericina B deoxicolato
Desenlace	Mortalidad Calidad de vida Respuesta clínica Respuesta micológica Eventos adversos

*Anemia aplásica medular adquirida, leucemia linfoblástica aguda tipo B, etc.

**Toxicidad clínicamente significativa que da lugar a discontinuar el tratamiento. Incluye nefrotoxicidad (creatinina sérica de dos o más veces el valor inicial), hipocalcemia, hipomagnesemia, entre otros.

***Dosis en pacientes pediátricos de un mes a 18 años las mismas de adulto en mg/kg: 1 a 3 mg/kg/día, para el caso de mucormicosis 5 mg/kg/día, hasta un máximo de 10 mg/kg/día.

II. ASPECTOS GENERALES

Las infecciones fúngicas invasivas son una causa importante de morbilidad y mortalidad en pacientes receptores de trasplantes de células madre hematopoyéticas y pacientes con neoplasias malignas hematológicas, siendo crucial el inicio temprano del tratamiento para mejorar la supervivencia del paciente, pero el diagnóstico oportuno a menudo presenta dificultades (Hicheri et al., 2012).

En los últimos años, las infecciones fúngicas invasivas (IFI) han experimentado un aumento significativo en frecuencia y complejidad en el ámbito hospitalario. Muchos pacientes son huéspedes particularmente susceptibles, incluidos los pacientes inmunocomprometidos. En el caso de pacientes de oncohematología, el riesgo se asocia con las siguientes variables: duración e intensidad de la neutropenia, enfermedad subyacente, uso de nueva inmunoterapia y/o antecedentes de trasplante de células madre hematopoyéticas (TCMH) (Romá-Sánchez et al., 2008). Así también tenemos que, en las últimas décadas, las tasas de mortalidad han permanecido elevadas, alcanzando hasta un 30 % para la candidemia y más del 50 % para la aspergilosis invasiva. Además, se ha informado que hasta el 75 % de las IFI permanecen sin diagnosticar durante toda la vida, lo que dificulta un diagnóstico temprano y preciso (Jarque et al., 2003).

En pediatría, la población de pacientes de riesgo de IFI ha aumentado, incluyendo niños en cuidados intensivos pediátricos, pacientes oncohematológicos, receptores de trasplante de precursores hematopoyéticos, niños con inmunodeficiencia primaria o aquellos que reciben nuevas terapias (González-Vicent & Ramos-Amador, 2021). En neonatos e infantes, los principales patógenos fúngicos son principalmente especies del género *Candida* y *Aspergillus*, aunque puede haber algunas diferencias en comparación con los adultos. En pacientes pediátricos en la UCI, la prevalencia de *Candida spp.* es alta, con hongos filamentosos excepcionales. En los niños con enfermedades hemato-oncológicas con neutropenia prolongada, la prevalencia de *Candida spp.* y *Aspergillus spp.* es alta. En la población pediátrica, la candidemia se presenta principalmente en pacientes graves o con inmunodepresión, su frecuencia varía entre 35 y 52 casos por cada 100.000 niños hospitalizados. La mortalidad de este grupo de pacientes es significativamente inferior al 20 % de la población adulta (Ramos et al., 2016).

La amfotericina B liposomal (L-AMB), producida por el *Streptomyces nodosus*, es un antibiótico antifúngico. Se cree que la molécula actúa uniéndose al ergosterol que se encuentra en la membrana celular fúngica, alterando su permeabilidad y provocando la fuga de componentes celulares, lo que conduce a la muerte celular. Además, se ha demostrado que la L-AMB no se filtra por vía renal, lo que podría explicar su baja toxicidad renal y por ende una menor frecuencia de eventos adversos. Para tratar infecciones fúngicas invasivas, la dosis inicial recomendada es de 5 mg/kg/día. Los datos sobre la seguridad y eficacia de L-AMB en el tratamiento de infecciones fúngicas

invasivas son limitados, aunque se han utilizado dosis superiores a 5 mg/kg y hasta 10 mg/kg en estudios clínicos y en la práctica clínica (DIGEMID, 2019). Las infecciones fúngicas sistémicas en niños, así como las presuntas infecciones fúngicas en niños con neutropenia febril, han sido tratadas con éxito con la amfotericina B liposomal, sin eventos adversos inusuales, las dosis de los estudios fueron las mismas que las utilizadas en adultos en mg/kg de peso corporal (DIGEMID, 2019).

En el Perú, amfotericina B liposomal cuenta con la aprobación por la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID) para su uso. El detalle de su registro se muestra en la Tabla 2.

Tabla 2. Listado de registros sanitario para amfotericina B liposomal en la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID)

Nombre	Registro sanitario	Titular del registro	Presentación	Vigencia	Costo
AMBILIP 50 MG	EE07454	OQCORP SOCIEDAD ANONIMA CERRADA – OQCORP S.A.C.	Vial	10/06/2024	-
AMPHONEX 50 MG	EE05171	PHARMARIS PERU S.A.C.	Vial	04/08/2027	S/ 210.00*
AMBISOME 50 MG	EE06393	BITOSCANA S.A.C.	Vial	**	-
AMBILON 50 MG	EE04808	SEVEN FARMA S.A.C.	Vial	**	S/ 224.00*

*Fuente: SAP (EsSalud 2023), acceso el 14-12-2023 y portal de DIGEMID.

<https://www.digemid.minsa.gob.pe/rsProductosFarmaceuticos/>

**En proceso de reinscripción

En el caso de EsSalud, los pacientes pediátricos con infección fúngica invasiva, son tratados con amfotericina B deoxicolato. No obstante, según los médicos especialistas de la institución consideran que el uso de amfotericina B liposomal podría brindar mejores resultados clínicos, menor toxicidad al paciente y mejoras en la calidad de vida.

Por lo tanto, el objetivo de este documento fue evaluar la mejor evidencia disponible sobre la eficacia y seguridad de amfotericina B liposomal en pacientes pediátricos con infección fúngica invasiva, inmunocomprometidos y con intolerancia o contraindicación a amfotericina B deoxicolato.

III. METODOLOGÍA

Se llevó a cabo una búsqueda bibliográfica amfotericina B liposomal en pacientes pediátricos con infección fúngica invasiva con efectos adversos por amfotericina B deoxicolato. La búsqueda bibliográfica se realizó en las bases de datos PubMed, *The Cochrane Library* y LILACS. Asimismo, se realizó una búsqueda manual dentro de las páginas web 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 *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH), el *Scottish Medicines Consortium* (SMC), el *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (SIGN), el *Institute for Quality and Efficiency in Healthcare* (IQWiG por sus siglas en alemán), la *Guidelines International Network* (GIN), el *National Health and Medical Research Council* (NHMRC) la *International Database of GRADE Guideline*, el Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud (CENETEC), el Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS), el Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS), la Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas (BRISA), la Organización Mundial de la Salud, el Ministerio de Salud del Perú (MINSA) y el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI). Asimismo, se realizó una búsqueda de GPC en las páginas web de las principales sociedades o instituciones especializadas en enfermedades infecciosas, tales como: *Infectious Diseases Society of America* (IDSA), *European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases* (ESCMID), *European Confederation of Medical Mycology* (ECMM), *Mycoses Study Group Education and Research Consortium* (MSGERC) y *European Conference on Infections in Leukaemia* (ECIL). Finalmente, se realizó una búsqueda de estudios en curso aún no publicados en las páginas web de *ClinicalTrials.gov* y la *International Clinical Trials Registry Platform*.

Los términos utilizados en la estrategia de búsqueda en las diferentes bases de datos fueron con relación a la pregunta PICO, empleándose términos MeSH¹ y términos de libre lenguaje, junto a operadores booleanos, y acorde a las bases de datos elegidas. Las estrategias de búsqueda se presentan en las Tablas 1 - 3 del Material suplementario.

La búsqueda de literatura se limitó a GPC, ETS, revisiones sistemáticas (RS) con metaanálisis (MA) y ensayos clínicos aleatorizados (ECA) que evaluaran la eficacia y seguridad de amfotericina B liposomal en pacientes pediátricos con infección fúngica invasiva, inmunocomprometidos y con intolerancia o contraindicación a amfotericina B deoxicolato. Con respecto a las RS, se prefirieron aquellas que incluían MA de comparaciones directas en lugar de MA en red. Se incluyeron las publicaciones en inglés y español. Se excluyeron los ensayos clínicos no aleatorizados, los estudios

¹ Los términos MeSH (Medical Subject Headings, en castellano "encabezados de temas médicos") es un vocabulario controlado de términos de la Biblioteca Nacional de Medicina de los Estados Unidos (NLM, por sus siglas en inglés), los cuales permiten indexar artículos según temas de interés. Por lo tanto, suponen una herramienta fundamental para la búsqueda de artículos publicados.

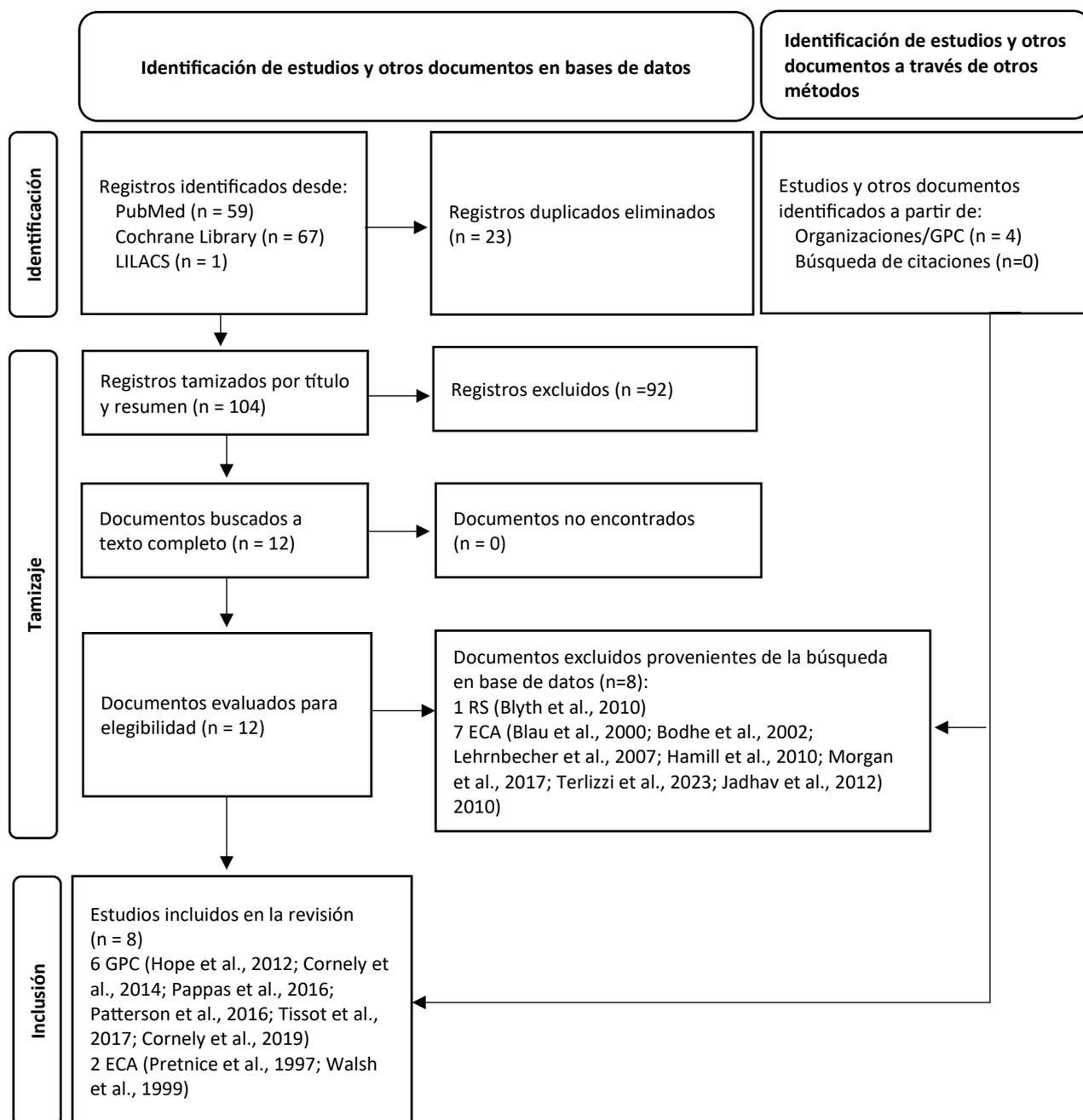
observacionales, las series de casos, los reportes de casos, las cartas al editor, los comentarios, las editoriales y los resúmenes de congresos. En cuanto a las GPC, se priorizaron las GPC que utilizaron sistemas de gradación para el nivel de evidencia y el grado de las recomendaciones brindadas.

En una primera fase, los estudios que resultaron tras la búsqueda fueron seleccionados en base al título y resumen por dos evaluadores de manera independiente a través del aplicativo web Rayyan (<http://rayyan.qcri.org>). Ante cualquier conflicto a este nivel, se revisa y se llega a un acuerdo entre los evaluadores y se determina si el estudio será incluido. Posteriormente, se revisó el texto completo para la selección de los estudios. La secuencia para la selección de estudios se presenta en la Figura 1.

Para el análisis crítico de los documentos incluidos se utilizó una versión adaptada por IETSI de los siguientes instrumentos: dominios 3 y 6 del Appraisal of Guidelines Research & Evaluation II (AGREE-II) para las GPC, A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews 2 (AMSTAR 2) para las RS y Risk of Bias (RoB) de Cochrane para los ECA. Además, se evaluaron las principales limitaciones metodológicas de cada uno de los documentos.

IV. RESULTADOS

Figura N° 1: Flujograma de selección de bibliografía encontrada



GPC: guía de práctica clínica; RS: revisión sistemática; ECA: ensayo clínico aleatorizado; LILACS: Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud.

La búsqueda bibliográfica se realizó el 20 de diciembre 2023, en la cual se identificaron dos GPC (Hope et al., 2012 y Cornely et al., 2014) y dos ECA (Pretnice et al., 1997 y Walsh et al., 1999). Además, se identificaron cuatro GPC en organizaciones especializadas en enfermedades infecciosas (Pappas et al., 2016; Patterson et al., 2016; Tissot et al., 2017; Cornely et al., 2019).

V. ANÁLISIS DE LA EVIDENCIA

El objetivo del presente dictamen preliminar es evaluar la eficacia y seguridad de amfotericina B liposomal en pacientes pediátricos con infección fúngica invasiva, inmunocomprometidos y con intolerancia o contraindicación a amfotericina B deoxicolato. Tras realizar la búsqueda sistemática de la literatura, se identificaron guías prácticas clínicas (GPC) y ensayos aleatorizados (ECA) que no responden directamente a la PICO de interés para la presente ETS, sino son recomendaciones generales, para una población más amplia.

Se evaluaron seis GPC. La GPC de Hope et al. publicada en 2012, de la ESCMID (European Society for Clinical Microbiology and Infectious Disease), brinda la recomendación de administrar amfotericina B liposomal para el tratamiento de la candidiasis invasiva en niños a una dosis de 3 mg/kg/día, (Hope et al., 2012). La GPC tiene fuerza de recomendación grado A y calidad de evidencia I. Esta recomendación tiene como referencia a dos ECA en niños y adultos (Queiroz-Telles et al., 2008 y Kuse et al., 2007) y un estudio farmacocinético en niños (Hong et al., 2006), cabe resaltar que los dos primeros estudios comparan a micafungina con amfotericina B liposomal y el último describe la farmacocinética de la amfotericina B liposomal en pacientes pediátricos con enfermedades malignas. La gradación de la evidencia de la GPC se realizó de acuerdo con la fuerza de la recomendación y calidad de la evidencia ESCMID². Este documento cumple con un diseño metodológico adecuado según los dominios tres y seis del instrumento AGREE II³ (Brouwers et al., 2010).

La GPC de Cornely et al. publicada en 2014 de la ESCMID y ECMM (European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases and European Confederation of

² Fuerza de recomendación ESCMID: Grado A: ESCMID apoya firmemente una recomendación de uso. Grado B: ESCMID apoya moderadamente una recomendación de uso. Grado C: ESCMID apoya marginalmente una recomendación de uso. Grado D: ESCMID apoya una recomendación contra su uso. Calidad de la evidencia ESCMID: Nivel I: Evidencia de al menos un ensayo controlado aleatorio diseñado adecuadamente. Nivel II: Evidencia de al menos un ensayo clínico bien diseñado, sin aleatorización; de estudios analíticos de cohortes o de casos y controles (preferiblemente de >1 centro); de múltiples series temporales; o de resultados dramáticos de experimentos incontrolados. Nivel III: Evidencia de opiniones de autoridades respetadas, basada en experiencia clínica, estudios de casos descriptivo. Índice: r: MA o RS de ECA. t: evidencia transferida, resultados de diferentes cohortes de pacientes o situaciones de estado inmunológico similares. h: el grupo comparador es un controlador histórico. u: ensayo no controlado. a: resumen publicado (presentado en un simposio o reunión internacional).

³ La herramienta AGREE es una herramienta que evalúa el rigor metodológico y la transparencia con la cual se elabora una guía.

Medical Mycology, brinda dos recomendaciones para pacientes pediátricos con mucormicosis, la primera indicó que el tratamiento para curar la mucormicosis se debe considerar en primera línea amfotericina B liposomal en la dosis de ≥ 5 mg/kg/día y la segunda refiere al tratamiento para curar la afectación en el sistema nervioso central se considera a la amfotericina B liposomal en la dosis de 5-10 mg/kg/día (Cornely et al., 2014). La fuerza de ambas recomendaciones fue de grado A, calidad de la evidencia nivel I y con un índice t. Las recomendaciones se soportaron en un estudio farmacocinético de amfotericina B liposomal en niños (Hong et al., 2006), un estudio de amfotericina B liposomal en pacientes pediátricos con cáncer (Kolve et al., 2009) y un estudio realizado en conejos con las cuatro formas de amfotericina (Groll et al., 2000). La gradación de la evidencia de la GPC se realizó de acuerdo con el grado de recomendación y nivel de evidencia de ESCMID. Este documento cumple con un diseño metodológico adecuado según los dominios tres y seis del instrumento AGREE II (Brouwers et al., 2010).

La GPC de Pappas et al. publicada en 2016 de la IDSA (Infectious Disease Society of America), brinda recomendaciones en base a interrogantes, la primera: ¿cuál es el tratamiento para la coriorretinitis por candida sin vitritis? Para los aislados resistentes a fluconazol/voriconazol, se recomienda amfotericina B liposomal en la dosis de 3 a 5 mg/kg/día por vía intravenosa, con o sin flucitosina oral, 25 mg/kg 4 veces al día, y la segunda: ¿cuál es el tratamiento para la candidiasis del sistema nervioso central? Para el tratamiento inicial, se recomienda amfotericina B liposomal en dosis de 5 mg/kg/día, con o sin flucitosina oral, 25 mg/kg 4 veces al día (Pappas et al., 2016). La fuerza de la recomendación fue fuerte y el nivel de evidencia de baja calidad. Esta recomendación se basa dos estudios realizados en conejos donde se evalúan las cuatro formulaciones lipídicas de amfotericina B (Goldblum et al., 2002; Groll et al., 2000). La gradación de la evidencia de la GPC se realizó usando el sistema GRADE⁴. Este documento cumple con un diseño metodológico adecuado según los dominios tres y seis del instrumento AGREE II (Brouwers et al., 2010).

La GPC de Patterson et al. publicada en 2016 de la IDSA (Infectious Disease Society of America) brinda la recomendación en base a la siguiente interrogante ¿Cuáles son los regímenes de tratamiento recomendados y las medidas de tratamiento complementario para las diversas presentaciones clínicas de la aspergilosis invasiva? Para pacientes con infección fúngica invasiva con aspergilosis los tratamientos alternativos incluyen a amfotericina B liposomal (Patterson et al., 2016). La fuerza de la recomendación fue

⁴ El sistema Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation (GRADE) (Guyat et al., 2018), clasifica como: El nivel de evidencia: "alto" (lo que implica que es poco probable que la investigación adicional cambie la confianza de los autores en la estimación del efecto), "moderado" (es probable que la investigación adicional tenga un impacto en la confianza en la estimación del efecto), "bajo" (se esperaría que investigaciones adicionales tuvieran un impacto importante en la confianza en la estimación del efecto y probablemente cambiarían la estimación), o "muy bajo" (cualquier estimación del efecto es muy incierta). La fuerza de una recomendación: "fuerte" cuando los efectos deseables de una intervención claramente superan los efectos indeseables y como "condicional" cuando existe incertidumbre acerca de las ventajas y desventajas.

débil y el nivel de evidencia moderada calidad. Esta recomendación se soportó en un estudio que comparó las dosis de 3 y 10 mg/kg/día amfotericina B liposomal (Cornely et al., 2007). La gradación de la evidencia de la GPC se realizó usando el sistema GRADE. Este documento cumple con un diseño metodológico adecuado según los dominios tres y seis del instrumento AGREE II (Brouwers et al., 2010).

La GPC de Cornely et al. publicada en 2019 de la ECMM y MSG ERC (European Confederation of Medical Mycology (ECMM) / Mycoses Study Group Education and Research Consortium) brinda tres recomendaciones de la monoterapia antifúngica en primera línea para el tratamiento de pacientes con mucormicosis, la primera es para curar la mucormicosis y se considera la administración de amfotericina B liposomal en dosis de 5 -10 mg/kg/día, la segunda como tratamiento para curar la afectación en el sistema nervioso central (SNC) administrar amfotericina B liposomal en la dosis de 10 mg/kg/día y la tercera como tratamiento para curar a pacientes con enfermedades hematológicas malignas en la dosis de 1 - < 5 mg/kg/día (Cornely et al., 2019). La fuerza de la recomendación fue débil y el nivel de evidencia de moderada calidad. Esta recomendación se soportó en un estudio que comparó las dosis de 3 y 10 mg/kg/día amfotericina B liposomal (Cornely et al., 2007). La gradación de la evidencia de la GPC se realizó usando el sistema ESCMID. La fuerza de la recomendación fue A para la primera y segunda recomendación y para la tercera fue C y el nivel de la calidad de evidencia fue II para la primera recomendación y III para la segunda y tercera recomendación. La primera recomendación se basa en ensayos de serie de casos, estudios observacionales, diferentes dosis de L-AMB y cohortes (Gleissner et al., 2004; Pagano et al., 2004; Cornely et al., 2007; Ruping et al., 2010; Shoham et al., 2010; Skiada et al., 2011; Lanternier et al., 2015; Kyvernitakis et al., 2016; Stanzani et al., 2017), la segunda recomendación se basa en estudios con ratones comparando L-AMB con AmB complejo lipídico (Ibrahim et al., 2008) y un estudio clínico piloto con dosis altas de L-AMB en pacientes (Lanternier et al., 2015) y la tercera recomendación se basa en un estudio de serie de casos en adultos (Nosari et al., 2020). La gradación de la evidencia de la GPC se realizó usando el sistema GRADE. Este documento cumple con un diseño metodológico adecuado según los dominios tres y seis del instrumento AGREE II (Brouwers et al., 2010).

La GPC de Tissot et al. publicada en 2017 de la ECIL (The European Conference on Infections in Leukemia), brinda tres recomendaciones para pacientes con leucemia y trasplante de células madres hematopoyéticas con candidiasis invasiva, aspergilosis y mucormicosis, la primera para el tratamiento en primera línea de candidiasis invasiva para toda la población y para pacientes hematológicos, la segunda para el tratamiento en primera línea de aspergilosis invasiva y la tercera para el tratamiento en primera línea de mucormicosis invasiva (Tissot et al., 2017). Para la primera recomendación la fuerza fue de grado A y el nivel de calidad de evidencia fue I y II, para la segunda y tercera recomendación fueron de grado B y el nivel de calidad de evidencia fue I y II respectivamente. Dentro del texto que acompaña a esta recomendación para el caso de

la primera recomendación ensayos clínicos en adultos y niños, donde comparan a la micafungina y L-AMB (Queiroz-Telles et al., 2008 y Kuse et al., 2007), para la segunda recomendación se comparan dosis altas de L-AMB en pacientes adultos y niños (Cornely et al., 2007) y para el caso de la tercera recomendación se evalúan dosis altas de L-AMB (Lanternier et al., 2015). Para la gradación de la evidencia de la GPC utilizaron el sistema de evaluación ECIL⁵ con el objetivo de evaluar la fuerza de las recomendaciones el nivel de evidencia. Este documento cumple con un diseño metodológico adecuado según los dominios tres y seis del instrumento AGREE II (Brouwers et al., 2010).

El ECA de Pretnice et al., ensayo aleatorizado, abierto y multicéntrico de fase 3, tuvo como objetivo comparar la amfotericina B liposomal con la amfotericina convencional para el tratamiento de pirexia de origen desconocido en pacientes neutropénicos (Pretnice et al., 1997). La población del estudio fueron niños (n = 204) y adultos (n = 134) y las dosis de L-AMB fue de 1 mg/kg/día y 3 mg/kg/día, frente a la D-AMB 1 mg/kg/día. Los resultados de la población de la PICO (niños) serán descritos a continuación. Después de tres días consecutivos se tiene que la temperatura de los pacientes es menor de 38°C con ambos tipos de amfotericina, así la eficacia es comparable entre los grupos D-AMB: 51 % (31/61), L-AMB 1: 64 % (45/70), y L-AMB 3: 63 % (45/71) con un valor de p de 0,22. Con respecto a la seguridad, el total de eventos adversos es significativamente menor para ambos grupos de L-AMB, así tenemos para L-AMB 1: 29 %, L-AMB 3: 39 % y D-AMB: 54 % con un valor p = 0,01; además se observa menor frecuencia de hipokalemia severa en ambos grupos de L-AMB, tenemos para L-AMB 1: 10 %, L-AMB 3: 11 % y D-AMB: 26 % con un valor p = 0,02. Asimismo, la nefrotoxicidad fue mayor en el comparador, para L-AMB 1: 8 %, L-AMB 3: 11 % y D-AMB: 21 % con un valor de p = 0,10. El ECA de Pretnice et al., tuvo sesgo de realización, ya que es un ensayo de etiqueta abierta, así como sesgo de desgaste, ya que presento datos incompletos, se evaluó la seguridad en 338 pacientes, sin embargo, la nefrotoxicidad se calculó en 305 pacientes, así como los criterios de valoración se expresa en porcentajes sin denominadores claros.

El ECA de Walsh et al., ensayo aleatorizado, doble ciego y multicéntrico de fase 3, tuvo como objetivo evaluar la amfotericina B liposomal para el tratamiento de terapia empírica en pacientes con fiebre persistente y neutropenia (Walsh et al., 1999). El grupo de pacientes tratados con L-AMB fue de 343 y con amfotericina B convencional (amfotericina B deoxicolato) de 344. Los resultados de eficacia están representados como la tasa de éxito en ambos grupos, los cuales fueron similares siendo para el grupo

⁵El sistema de clasificación ECIL (5 – 6): La fuerza de la recomendación clasifica como Grado A: buena evidencia que soporta una recomendación para su uso. Grado B: moderada evidencia que soporta una recomendación de uso. Grado C: pobre evidencia que soporta una recomendación de uso. Calidad de la evidencia: Nivel I: Evidencia de al menos un ensayo controlado aleatorio diseñado adecuadamente. Nivel II: Evidencia de al menos un ensayo clínico bien diseñado, sin aleatorización; de estudios analíticos de cohortes o de casos y controles (preferiblemente de >1 centro); de múltiples series temporales; o de resultados dramáticos de experimentos incontrolados. Nivel III: Evidencia de opiniones de autoridades respetadas, basada en experiencia clínica, estudios de casos descriptivo.

de L-AMB: 50,1 % y para el grupo de amfotericina B deoxicolato (D-AMB): 49,4 %; con un riesgo relativo (RR) de 1,01 (IC 95 %: 0,87 – 1,18; $p = 0,85$)⁶, como respuesta clínica se evaluó la resolución de la fiebre durante el periodo neutropénico siendo para el grupo de L-AMB: 58,0 % y para el grupo de D-AMB: 58,1 % (RR = 1,00; IC 95 %: 0,88 – 1,13; $p = 0,97$); como respuesta micológica se evaluó si no se tuvo avance de la infección fúngica siendo para el grupo de L-AMB: 90,1 % y para el grupo de D-AMB: 89,2 % (RR = 1,01; IC 95 %: 0,96 – 1,06; $p = 0,72$), así como la supervivencia de 7 días tras el inicio del tratamiento en el grupo que recibió L-AMB: 92,7 % y para el grupo de D-AMB: 89,5 % (RR = 1,04; IC 95 %: 0,99 – 1,09; $p = 0,14$). Los resultados de los eventos adversos graves, incluyendo fiebre, escalofríos, disnea, náuseas y vómitos fueron significativamente menores ($p < 0,05$) en el grupo de L-AMB, así como valores de creatinina $> 1,5$ veces el valor basal para el grupo de L-AMB: 29,4 % y para el grupo de D-AMB: 49,4 % (RR = 0,60; IC 95 %: 0,49 – 0,72; $p < 0,001$). Así como los resultados de nefrotoxicidad con ≤ 1 droga nefrotóxica en el grupo de L-AMB: 6,3 % y D-AMB: 15,2 % (RR = 0,36; IC 95 %: 0,13 – 0,98; $p = 0,046$), así como para ≥ 2 y ≥ 3 drogas siendo estadísticamente significativo. La limitación de este estudio es que los resultados no son selectivos para cada grupo etario, sino que son evaluados de manera general.

En el contexto del tratamiento con medicamentos a niños y ante la falta de ECA es importante abordar si es posible extrapolar los resultados de estudios realizados en adultos. Al respecto, la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) establece directrices que permiten considerar esta extrapolación cuando no existen estudios específicos en la población pediátrica. Así, se deben cumplir tres criterios: un medicamento debe usarse para las mismas indicaciones, el proceso de la enfermedad o la sensibilidad del objetivo es similar; y es probable que el resultado de la terapia sea comparable (EMA, 2021).

En resumen, de las seis GPC analizadas solo la GPC de ESCMID es específica para la población pediátrica; sin embargo, los ECA no incluyen al comparador de la pregunta PICO de interés, tampoco indican si los pacientes son inmunocomprometidos y con intolerancia o contraindicación a D-AMB. Para la GPC de ECIL, la población es pediátrica, así como adulta e inmunocomprometida lo cual corresponde parcialmente a la pregunta PICO excepto los ECA en las cuales se basa, ya que la evidencia no considera al comparador D-AMB y tampoco indica la intolerancia o contraindicación a D-AMB. El resto de GPC emiten recomendaciones de manera general tanto para pacientes pediátricos como para adultos, sin embargo, los ECA en la cual se basan las recomendaciones no incluyen al comparador de la pregunta PICO de interés, tampoco indican si los pacientes de los ECA son inmunocomprometidos y con intolerancia o contraindicación a D-AMB. Así también, las GPC de ESCMID, ESCMID/ECMM, ECMM/MSG ERC y ECIL-6 recomiendan el tratamiento con L-AMB como antifúngico en primera para tratar la candidiasis, mucormicosis y aspergilosis. Además, las dos GPC

⁶ IETSI calculó los valores estadísticos de RR, IC del 95% y p , a partir del software estadístico MedCal https://www.medcalc.org/calc/relative_risk.php.

de IDSA que recomiendan el tratamiento de candidiasis y aspergilosis tanto para adultos como para niños, tampoco indican si los pacientes de los ECA son inmunocomprometidos y con intolerancia o contraindicación a D-AMB. Por otro lado, se debe considerar que los estudios que sustentan las recomendaciones de todas las GPC incluyen como intervención a micafungina y comparador a L-AMB, así como estudios farmacocinéticos, ensayos realizados en animales comparando las cuatro formulaciones de AmB, dosis altas de L-AMB y estudios de serie de casos. Cabe resaltar que la GPC de ECMM/MSG ERC desaconseja la D-AMB debido a su toxicidad e indica que podría ser la única opción cuando los recursos sean limitados. Los ECA de Pretnice et al. y de Walsh et al. compararon directamente la eficacia y seguridad de L-AMB con D-AMB. La evidencia indicaría que ambas tecnologías tienen equivalencia en cuanto a la eficacia, sin embargo, con respecto a la seguridad en el ECA de Walsh et al., la L-AMB presenta menos eventos adversos que la D-AMB, tales como aumento en los valores de creatinina y nefrotoxicidad, y el ECA de Pretnice et al. presenta menor frecuencia de hipokalemia y nefrotoxicidad. Asimismo, la L-AMB actualmente se viene utilizando en la institución para la población de pacientes adultos con mucormicosis, histoplasmosis, aspergilosis y criptococosis (IETSI-EsSalud, 2022, IETSI-EsSalud, 2021, IETSI-EsSalud, 2017, IETSI-EsSalud, 2016).

De este modo, para tomar una decisión sobre el uso de la tecnología sanitaria solicitada se toma en consideración: i) no se identificó evidencia científica que permitiera responder directamente a la pregunta PICO de este dictamen; ii) la evidencia o recomendaciones de las GPC considera a una población más amplia (adultos y niños); iii) la mayoría de las GPC identificadas recomiendan el uso en primera línea de L-AMB en pacientes con infecciones fúngicas invasivas (candidiasis, mucormicosis, aspergilosis); iv) existe evidencia comparativa que indica que tanto la amfotericina B liposomal y la D-AMB tienen similar perfil de eficacia, pero con respecto al perfil de seguridad, la amfotericina B liposomal sería más segura y menos tóxica que la amfotericina B deoxicolato; v) es esperable que la eficacia de L-AMB en la población de pacientes pediátricos sea similar a la de los adultos; vi) además, la característica de la población de la PICO de ser inmunocomprometido y con intolerancia o contraindicación a D-AMB es poco frecuente y sólo se tiene a la D-AMB autorizada en la institución, por lo que los pacientes no tienen otra alternativa de tratamiento y podrían estar expuestos al desarrollo de eventos adversos si continúan con la administración de D-AMB; viii) finalmente, en EsSalud se tiene experiencia con el uso de L-AMB en diferentes infecciones fúngicas tales como mucormicosis, histoplasmosis diseminada, aspergilosis invasiva y criptococosis meníngea para la población de pacientes adultos por lo cual puede considerarse como una opción de tratamiento para pacientes pediátricos.

VI. CONCLUSIÓN

Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación aprueba el uso de amfotericina B liposomal en pacientes pediátricos con infección fúngica invasiva, inmunocomprometidos y con intolerancia o contraindicación a amfotericina B deoxicolato, como producto farmacéutico no incluido en el Petitorio Farmacológico de EsSalud, 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. Así, la continuidad de aprobación estará sujeta a la evaluación de los resultados obtenidos y a la evidencia que pueda surgir en el tiempo.

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Cornely, O. A., S. Arikian-Akdagli, E. Dannaoui, A. H. Groll, K. Lagrou, A. Chakrabarti, F. Lanternier, et al. 2014. «ESCMID† and ECMM‡ joint clinical guidelines for the diagnosis and management of mucormycosis 2013». *Clinical Microbiology and Infection* 20 (abril): 5-26. <https://doi.org/10.1111/1469-0691.12371>.
- Cornely, Oliver A., Ana Alastruey-Izquierdo, Dorothee Arenz, Sharon C. A. Chen, Eric Dannaoui, Bruno Hochhegger, Martin Hoenigl, et al. 2019. «Global Guideline for the Diagnosis and Management of Mucormycosis: An Initiative of the European Confederation of Medical Mycology in Cooperation with the Mycoses Study Group Education and Research Consortium». *The Lancet Infectious Diseases* 19 (12): e405-21. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(19\)30312-3](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(19)30312-3).
- Cornely, Oliver A., Johan Maertens, Mark Bresnik, Ramin Ebrahimi, Andrew J. Ullmann, Emilio Bouza, Claus Peter Heussel, et al. 2007. «Liposomal Amphotericin B as Initial Therapy for Invasive Mold Infection: A Randomized Trial Comparing a High-Loading Dose Regimen with Standard Dosing (AmBiLoad Trial) ». *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America* 44 (10): 1289-97. <https://doi.org/10.1086/514341>.
- DIGEMID, (2018). Ficha Técnica Amfotericina B Liposomal. https://www.digemid.minsa.gob.pe/Archivos/FichasTecnicas/EspecialidadesFarmaceuticas/2018/EE06393_FT_V01.pdf
- DIGEMID, (2019). Ficha Técnica Amfotericina B Liposomal. https://www.digemid.minsa.gob.pe/Archivos/FichasTecnicas/EspecialidadesFarmaceuticas/2019/EE07454_FT_V01.pdf
- EMA, 2001. «Clinical Investigation of Medicinal Products in the Paediatric Population». *En Manual for Research Ethics Committees*, 6.a ed., 420-28. Cambridge University Press. <https://doi.org/10.1017/CBO9780511550089.060>.

- 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>.
- González-Vicent, Marta, y José Tomás Ramos-Amador. 2021. «La infección fúngica en el paciente pediátrico inmunodeprimido». *Revista Iberoamericana de Micología* 38 (2): 75-83. <https://doi.org/10.1016/j.riam.2021.04.005>.
- Groll, Andreas H., Neelam Giri, Vidmantas Petraitis, Ruta Petraitiene, Myrna Candelario, John S. Bacher, Stephen C. Piscitelli, y Thomas 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>.
- Hicheri Y., Cook, G., Cordonnier C., 2012 «Antifungal prophylaxis in haematology patients: the role of voriconazole - Hicheri - 2012 - Clinical Microbiology and Infection - Wiley Online Library». <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1469-0691.2012.03772.x>.
- Hong, Ying, Peter J. Shaw, Christa E. Nath, Satya P. Yadav, Katherine R. Stephen, John W. Earl, y Andrew J. McLachlan. 2006. «Population Pharmacokinetics of Liposomal Amphotericin B in Pediatric Patients with Malignant Diseases». *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 50 (3): 935-42. <https://doi.org/10.1128/aac.50.3.935-942.2006>.
- Hope, W. W., E. Castagnola, A. H. Groll, E. Roilides, M. Akova, M. C. Arendrup, S. Arikan-Akdagli, et al. 2012. «ESCMID* *This guideline was presented in part at ECCMID 2011. European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases. 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* 18 (diciembre): 38-52. <https://doi.org/10.1111/1469-0691.12040>.
- Ibrahim Ashraf S., Teclegiorgis Gebremariam, Mohamed I. Hussein, David A. Stevens, Yue Fu, John E. Edwards Jr., Brad «Comparison of Lipid Amphotericin B Preparations in Treating Murine Zygomycosis | Antimicrobial Agents and Chemotherapy». <https://journals.asm.org/doi/full/10.1128/aac.01488-07>.
- IETSI-EsSalud (2016). Seguridad y Eficacia de formulaciones lipídicas en pacientes con diagnóstico de criptococosis meníngea y hayan presentado eventos adversos serios al uso de amfotericina B deoxicolato. Dictámen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N°005-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2016. https://ietsi.essalud.gob.pe/wp-content/uploads/2016/02/DICT005_SDEPFYOTS_DETS_IETSI_2016.pdf

IETSI-EsSalud (2017). Eficacia y Seguridad de Amfotericina B Liposomal como tercera línea de tratamiento en pacientes con aspergillosis invasiva y reacción adversa a voriconazol y amfotericina B deoxicolato. Dictámen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N°028-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2017. https://ietsi.essalud.gob.pe/wp-content/uploads/2021/12/DICT_028_SDEPFYOTS_DETS_2017_compressed.pdf

IETSI-EsSalud (2021). Eficacia y Seguridad del Uso de Amfotericina B Liposomal en el tratamiento de pacientes adultos con diagnóstico de histoplasmosis diseminada con evento adverso serio a amfotericina B deoxicolato. Dictámen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N°005-DETS-IETSI-2021. https://ietsi.essalud.gob.pe/wp-content/uploads/2021/06/DICT_005_DETS_2021.pdf

IETSI-EsSalud (2022). Eficacia y Seguridad de Amfotericina B Liposomal en pacientes adultos con murcomicosis e intolerancia o contraindicación a amfotericina B deoxicolato. Dictámen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N°038-DETS-IETSI-2022. <https://ietsi.essalud.gob.pe/wp-content/uploads/2022/11/DICT.-038-DETS-2022.pdf>

Gleissner B., Schilling A., Anagnostopoulou, Siehl & Thiel (2004) Improved Outcome of Zygomycosis in Patients with Hematological Diseases? *Leukemia & Lymphoma*, 45:7, 1351-360, DOI: 10.1080/10428190310001653691

Jarque, I, R Andreu, M Salavert, D Gómez, J Pemán, M Gobernado, y MA Sanz. 2003. «Valor de la detección del antígeno galactomanano de *Aspergillus* en el diagnóstico y seguimiento de la aspergilosis invasora en pacientes hematológicos».

Kolve, Hedwig, Elvira Ahlke, Wolfgang Fegeler, Jörg Ritter, Heribert Jürgens, y Andreas H. Groll. 2009. «Safety, tolerance and outcome of treatment with liposomal amphotericin B in paediatric patients with cancer or undergoing haematopoietic stem cell transplantation». *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 64 (2): 383-87. <https://doi.org/10.1093/jac/dkp196>.

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». *The Lancet* 369 (9572): 1519-27. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)60605-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)60605-9).

Kyvernitakis, A., H. A. Torres, Y. Jiang, G. Chamilos, R. E. Lewis, y D. P. Kontoyiannis. 2016. «Initial use of combination treatment does not impact survival of 106 patients with haematologic malignancies and mucormycosis: a propensity score analysis». *Clinical Microbiology and Infection* 22 (9): 811.e1-811.e8. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2016.03.029>.

- Lanternier, F., S. Poiree, C. Elie, D. Garcia-Hermoso, P. Bakouboula, K. Sitbon, R. Herbrecht, et al. 2015. «Prospective pilot study of high-dose (10 mg/kg/day) liposomal amphotericin B (L-AMB) for the initial treatment of mucormycosis». *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 70 (11): 3116-23. <https://doi.org/10.1093/jac/dkv236>.
- Nosari, A., P. Oreste, M. Montillo, G. Carrafiello, M. Draisci, G. Muti, A. Molteni, y E. Morra. 2000. «Mucormycosis in Hematologic Malignancies: An Emerging Fungal Infection». *Haematologica* 85 (10): 1068-71. <https://doi.org/10.3324/%x>.
- Pagano, L., C.G. Valentini, B. Posteraro, C. Girmenia, C. Ossi, A. Pan, A. Candoni, et al. 2009. «Zygomycosis in Italy: A Survey of FIMUA-ECMM (Federazione Italiana Di Micopatologia Umana ed Animale and European Confederation of Medical Mycology) ». *Journal of Chemotherapy* 21 (3): 322-29. <https://doi.org/10.1179/joc.2009.21.3.322>.
- Pagano, Livio, Massimo Offidani, Luana Fianchi, Annamaria Nosari, Anna Candoni, Marco Picardi, Laura Corvatta, et al. 2004. «Mucormycosis in Hematologic Patients». *Haematologica* 89 (2): 207-14. <https://doi.org/10.3324/%x>.
- Patterson Thomas F., George R. Thompson, III David W. Denning, Jay A. Fishman, Susan Hadley, Raoul Herbrecht, Dimitrios P. Kontoyiannis, Kieren A. Marr, Vicki A. Morrison, M. Hong Nguyen, Brahm H. Segal, William J. Steinbach, David A. Stevens, Thomas J. Walsh, John R. Wingard, Jo-Anne H. Young, Bennett John E. 2016. «Aspergillosis». <https://www.idsociety.org/practice-guideline/aspergillosis/>.
- 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>.
- Queiroz-Telles, Flavio, Eitan Berezin, Guy Leverger, Antonio Freire, Annalie van der Vyver, Tawee Chotpitayasunondh, Josip Konja, et al. 2008. «Micafungin Versus Liposomal Amphotericin B for Pediatric Patients With Invasive Candidiasis: Substudy of a Randomized Double-Blind Trial». *The Pediatric Infectious Disease Journal* 27 (9): 820. <https://doi.org/10.1097/INF.0b013e31817275e6>.
- Romá-Sánchez, E., J. L. Poveda-Andrés, J. García-Pellicer, M. Salavert-Lletí, y I. Jarque-Ramos. 2008. «Estudio coste-efectividad de la estrategia empírica antifúngica en pacientes oncohematológicos». *Farmacia Hospitalaria* 32 (1): 7-17. [https://doi.org/10.1016/S1130-6343\(08\)72804-6](https://doi.org/10.1016/S1130-6343(08)72804-6).
- Rüping, M. J. G. T., W. J. Heinz, A. J. Kindo, V. Rickerts, C. Lass-Flörl, C. Beisel, R. Herbrecht, et al. 2010. «Forty-one recent cases of invasive zygomycosis from a global clinical registry». *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 65 (2): 296-302. <https://doi.org/10.1093/jac/dkp430>.

- Shoham, Shmuel, Shelley S. Magill, William G. Merz, Corina Gonzalez, Nita Seibel, Wendy L. Buchanan, Tena A. Knudsen, Tatyana A. Sarkisova, y Thomas J. Walsh. 2010. «Primary treatment of zygomycosis with liposomal amphotericin B: analysis of 28 cases». *Medical Mycology* 48 (3): 511-17. <https://doi.org/10.3109/13693780903311944>.
- Skiada, A., L. Pagano, A. Groll, S. Zimmerli, B. Dupont, K. Lagrou, C. Lass-Flörl, et al. 2011. «Zygomycosis in Europe: analysis of 230 cases accrued by the registry of the European Confederation of Medical Mycology (ECMM) Working Group on Zygomycosis between 2005 and 2007». *Clinical Microbiology and Infection* 17 (12): 1859-67. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2010.03456.x>.
- Pappas Peter G., Carol A. Kauffman, David R. Andes, Cornelius J. Clancy, Kieren A. Marr, Luis Ostrosky-Zeichner, Annette C. Reboli, Mindy G. Schuster, Jose A. Vazquez, Thomas J. Walsh, Theoklis E. Zaoutis, Sobel Jack D. 2016 «Candidiasis». <https://www.idsociety.org/practice-guideline/candidiasis/>.
- Stanzani, Marta, Nicola Vianelli, Michele Cavo, Alessandro Maritati, Marta Morotti, y Russell E. Lewis. 2017. «Retrospective Cohort Analysis of Liposomal Amphotericin B Nephrotoxicity in Patients with Hematological Malignancies». *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 61 (9): 10.1128/aac.02651-16. <https://doi.org/10.1128/aac.02651-16>.
- Tissot, Frederic, Samir Agrawal, Livio Pagano, Georgios Petrikkos, 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>.
- Walsh, Thomas J., Robert W. Finberg, Carola Arndt, John Hiemenz, Cindy Schwartz, David Bodensteiner, Peter Pappas, et al. 1999. «Liposomal Amphotericin B for Empirical Therapy in Patients with Persistent Fever and Neutropenia». *New England Journal of Medicine* 340 (10): 764-71. <https://doi.org/10.1056/NEJM199903113401004>.

VIII. ANEXO

ANEXO N° 1: Condiciones de uso

El paciente a ser considerado para recibir el esquema de amfotericina B liposomal (L-AMB), debe cumplir con los siguientes criterios clínicos que deberán ser acreditados por el médico tratante al momento de solicitar la aprobación del medicamento al Comité farmacoterapéutico correspondiente en cada paciente específico, con el Anexo N° 07 de la Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016.

Diagnóstico/ condición de salud	Pacientes pediátricos con infección fúngica invasiva, inmunocomprometidos y con intolerancia o contraindicación a amfotericina B deoxicolato
Grupo etario	Pediátricos (a partir de 1 mes hasta 18 años)
Tiempo máximo que el Comité Farmacoterapéutico puede aprobar el uso del medicamento en cada paciente	3 a 6 meses
Condición clínica del paciente para ser apto de recibir el medicamento[†]	Se debe cumplir con los siguientes criterios: - Diagnóstico de infección fúngica invasiva. - Pacientes inmunocomprometidos [§] , registrado en la historia clínica. - Intolerancia ^a o contraindicación a amfotericina B deoxicolato.
Presentar la siguiente información debidamente documentada al término de la administración del tratamiento[†] con el Anexo N° 07	- Evolución del cuadro clínico del paciente por el médico tratante* (respuesta clínica de acuerdo al agente etiológico e imagenológica) - Notificación de sospecha de reacción adversa efectos adversos registrada en el ESSI (item de notificación de RAM ^º) y con resultado de la evaluación de causalidad como definitivo o probable por el Comité de Farmacovigilancia ^º de la IPRESS de corresponder.
Criterios para la suspensión del medicamento.	- Fracaso de la terapia. - Intolerancia o contraindicación [¥] . - Otros según información de etiqueta del producto.

^aToxicidad clínicamente significativa que da lugar a discontinuar el tratamiento. Incluye nefrotoxicidad (creatinina sérica de dos o más veces el valor inicial), hipokalemia, hipomagnesemia, entre otros (Walsh et al., 1999)

[†]El médico especialista solicitante debe pertenecer a la especialidad en oncología, hematología, medicina interna, medicina intensiva e infectología.

[§]Anemia aplásica medular adquirida, leucemia linfoblástica aguda tipo B, etc.

[†]El solicitante se responsabiliza de la veracidad de la información; dicha información puede ser verificable en la historia clínica digital o física.

[¥]Las contraindicaciones para el uso de amfotericina B liposomal (L-AMB) señaladas en la ficha técnica aprobada por Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas - DIGEMID son: i) Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes de la formulación a menos que, en opinión del médico, la afección que requiere tratamiento sea potencialmente mortal y sólo sea susceptible de tratamiento con amfotericina B (Liposomal). Para más detalle revisar en extenso la ficha técnica de amfotericina B liposomal (L-AMB) aprobada por DIGEMID.

https://www.digemid.minsa.gob.pe/Archivos/FichasTécnicas/EspecialidadesFarmaceuticas/2019/EE07454_FT_V01.pdf

^ºRAM: reacción adversa a medicamentos.

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

(http://www.essalud.gob.pe/ietsi/pdfs/farmacoyteco/RS_002-1ETS1-2019.pdf)

IX. MATERIAL SUPLEMENTARIO

ESTRATEGIAS DE BÚSQUEDA

Tabla 1. Búsqueda en PubMed

Base de datos	PubMed Fecha de búsqueda: 20 de diciembre de 2023	Resultado
Estrategia	#1 (Mycoses[Mesh] OR Fungus[tiab] OR Fungi[tiab] OR Fungical[tiab] OR Mycoses[tiab] OR Mycosis[tiab] OR Candidias*[tiab] OR Candida[tiab] OR Moniliasis[tiab] OR Aspergillos*[tiab] OR Aspergillus[tiab] OR Mucormycos*[tiab] OR Mucorales[tiab] OR Mycetoma[tiab] OR Maduromycosis[tiab] OR Actinomycetoma[tiab] OR Eumycetoma[tiab] OR Cryptococcal[tiab] OR Cryptococcosis[tiab] OR Toruloma[tiab] OR Leishmaniasis, Visceral[Mesh] OR Visceral Leishmaniasis[tiab] OR Kala-Azar[tiab]) AND (Amphotericin B[Mesh] OR Amphotericin B[tiab]) AND (Liposomes[Mesh] OR Liposom*[tiab] OR Niosom*[tiab]) AND (Infant[Mesh] OR Infant*[tiab] OR Neonat*[tiab] OR Newborn*[tiab] OR Pediatric*[tiab] OR Paediatric*[tiab] OR Child*[tiab] OR Toddler*[tiab] OR Babies[tiab] OR Preschool[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]))	59

Tabla 2. Búsqueda en Cochrane Library

Base de datos	Cochrane Library Fecha de búsqueda: 20 de diciembre de 2023	Resultado
Estrategia	#1 MH Mycoses	26
	#2 Fungus:ti,ab,kw	1517
	#3 Fungi:ti,ab,kw	1517
	#4 Fungical:ti,ab,kw	0
	#5 Mycoses:ti,ab,kw	1284
	#6 Mycosis:ti,ab,kw	1330
	#7 Candidias*:ti,ab,kw	2684
	#8 Candida:ti,ab,kw	2251
	#9 Moniliasis:ti,ab,kw	19
	#10 Aspergillos*:ti,ab,kw	589
	#11 Aspergillus:ti,ab,kw	575
	#12 Mucormycos*:ti,ab,kw	58
	#13 Mucorales:ti,ab,kw	5
	#14 Mycetoma:ti,ab,kw	14
	#15 Maduromycosis:ti,ab,kw	0
	#16 Actinomycetoma:ti,ab,kw	2
	#17 Eumycetoma:ti,ab,kw	8
	#18 Cryptococcal:ti,ab,kw	274
	#19 Cryptococcosis:ti,ab,kw	100
	#20 Toruloma:ti,ab,kw	0
	#21 MH Leishmaniasis, Visceral	12
	#22 (Visceral NEAR/1 Leishmaniasis):ti,ab,kw	288
	#23 Kala-Azar:ti,ab,kw	107

#24	#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	8266
#25	MH Amphotericin B	36
#26	(Amphotericin NEAR/1 B):ti,ab,kw	1241
#27	#25 OR #26	1261
#28	MH Liposomes	18
#29	Liposom*:ti,ab,kw	3851
#30	Niosom*:ti,ab,kw	44
#31	#28 OR #29 OR #30	3890
#32	MH Infant	1244
#33	Infant*:ti,ab,kw	74361
#34	Neonat*:ti,ab,kw	28289
#35	Newborn*:ti,ab,kw	34555
#36	Pediatric*:ti,ab,kw	38220
#37	Paediatric*:ti,ab,kw	8643
#38	Child*:ti,ab,kw	197459
#39	Toddler*:ti,ab,kw	2283
#40	Babies:ti,ab,kw	6158
#41	Preschool:ti,ab,kw	46158
#42	#32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41	253294
#43	#24 AND #27 AND #31 AND #42	67

Tabla 3. Búsqueda en LILACS

Base de datos	LILACS (iAHx) Fecha de búsqueda: 20 de diciembre de 2023	Resultado
Estrategia	#1 (mh mycoses OR fungus OR fungi OR fungical OR hongo* OR fungo* OR mycoses OR mycosis OR micosis OR candidias* OR candida OR moniliasis OR aspergillos* OR aspergillus OR aspergilosis OR aspergilos* OR mucormycos* OR mucorales OR mucormicos* OR mycetoma OR micetoma OR maduromycosis OR maduromicos* OR actinomycetoma OR actinomicetoma* OR eumycetoma OR eumicetoma OR cryptococcal OR cryptococcosis OR criptocac* OR toruloma OR mh leishmaniasis, visceral OR visceral leishmaniasis OR kala-azar) AND (mh amphotericin b OR amphotericin b) AND (mh liposomes OR liposom* OR niosom*) AND (mh infant OR infant* OR neonat* OR newborn* OR recién nacido* OR recém-nascido OR pediatric* OR paediatric* OR child* OR niño* OR toddler* OR menin* OR babies OR preschool) AND (db:("LILACS"))	1