



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° 005-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2016**

**SEGURIDAD Y EFICACIA DE FORMULACIONES LIPIDICAS EN
PACIENTES CON DIAGNOSTICO DE CRIPTOCOCOSIS MENINGEA Y
HAYAN PRESENTADO EVENTOS ADVERSOS SERIOS AL USO DE
AMFOTERICINA B DEOXICOLATO**



**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



Enero, 2016



EQUIPO REDACTOR

1. Fabián Alejandro Fiestas Saldarriaga – Gerente de la Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias-IETSI
2. Maribel Marilú Castro Reyes – Sub Gerente, Sub Dirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías.
3. Francis Rojas Rodríguez – Equipo Técnico Evaluador de Tecnologías Sanitarias – IETSI-ESSALUD.
4. Katty Chong Chinchay – Equipo Técnico Evaluador de Tecnologías Sanitarias – IETSI-ESSALUD.
5. Ana Muñoz Flores – Equipo Técnico Evaluador de Tecnologías Sanitarias – IETSI-ESSALUD.
6. Carlos Revollé Robles – Médico Infectólogo, Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren
7. Ysabel Marlene Chavez Santillán – Médico Infectólogo, Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren
8. Yetmani March Choque Sota – Médico Infectólogo, Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren
9. Gabriel Vidal Domínguez – Médico Internista, Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren

CONFLICTO DE INTERÉS.

El Dr. Carlos Revollé ha dado Charlas a médicos generales y de emergencias en el año 2013 auspiciado por Merck Sharp & Dohme Corp (MSD).

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud-EsSalud

CITACIÓN

IETSI-EsSalud. 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. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 005–SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2016. Lima, Perú. 2016.

ABREVIATURAS

AMB	Amfotericina B Deoxicolato
ABCD	Complejo Colesteril Sulfato Amfotericina B
ABCL	Amfotericina B Complejo Lipídico
AGREE	Appraisal of Guidelines, Research and Evaluation
L-AMB	Amfotericina B liposomal
CM	Criptococosis Menígea
DIGEMID	Dirección General de Medicamentos y Drogas
DMPC	Dimiristoil fosfatidilcolina
DMPG	Dimiristoil fosfatidilglicerol
DSPG	Distearoil Fosfatidilglicerol
ETS	Evaluación de Tecnología Sanitaria
FDA	Food and Drug Administration
GCP	Guías de Práctica Clínica
GRADE	Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation
HSE	Health Systems Evidence
LCR	Líquido Cefalorraquídeo
MA	Meta-Análisis
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NGC	The National Guideline of Clearinghouse
OSCE	Organismo Supervisor de las Contrataciones del Estado
RS	Revisión Sistemática
SIDA	Síndrome de Inmunodeficiencia Humano
SMC	Scottish Medicines Consortium
VIH	Virus de Inmunodeficiencia Humana



CONTENIDO

I. RESUMEN.....	5
II. INTRODUCCIÓN.....	7
A. ANTECEDENTES.....	7
B. ASPECTOS GENERALES.....	8
C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS.....	9
III. METODOLOGÍA.....	11
A. ESTRATEGIA DE BUSQUEDA.....	11
B. TERMINOS DE BÚSQUEDA.....	11
C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD.....	12
D. EXTRACCION DE DATOS Y SINTESIS DE LA EVIDENCIA.....	13
IV. RESULTADOS.....	14
A. GUIAS DE PRÁCTICA CLINICA.....	14
B. EVALUACIONES DE TECNOLOGIA SANITARIA.....	15
C. REVISIONES SISTEMATICAS.....	15
D. ESTUDIOS PRIMARIOS.....	17
E. REVISIONES NARRATIVAS.....	22
F. ESTUDIOS NO PUBLICADOS.....	24
G. OTROS DOCUMENTOS REVISADOS.....	25
V. DISCUSION.....	28
VI. CONCLUSIONES.....	30
VII. RECOMENDACIONES.....	32
VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	33
IX. ANEXOS.....	35
ANEXO N° 1: Condiciones de Uso.....	35



I. RESUMEN

- El objetivo del presente dictamen fue la evaluación de la seguridad y eficacia de Formulaciones Lipídicas en pacientes con criptococosis meníngea y que hayan presentado eventos adversos al uso de Amfotericina B Deoxicolato.
- En la actualidad, en el Petitorio Farmacológico de EsSalud se cuenta con el Amfotericina B Deoxicolato (AMB), el cual es usado como terapia estándar en combinación con el medicamento fluconazol. Sin embargo, existen eventos adversos serios asociados a la administración de AMB como lo son la nefrotoxicidad, hipokalemia refractaria y anemia severa. En caso del desarrollo de eventos adversos a la terapia estándar, se propone el cambio a una formulación lipídica, como lo son el Amfotericina B liposomal (L-AMB) y el Amfotericina B Complejo Lipídico (ABCL), siendo ambas las únicas alternativas de tratamiento disponibles en el mercado peruano.
- Se realizó una evaluación de la evidencia con respecto a la seguridad y eficacia de L-AMB o el ABCL en pacientes con criptococosis meníngea que hayan presentado eventos adversos serios al uso de AMB.
- Así, en la presente evaluación de tecnología sanitaria no se encontró evidencia directa que muestre que la terapia alternativa con ABCL o L-AMB es más eficaz y segura que la terapia estándar con AMB en pacientes con criptococosis meníngea que hayan presentado eventos adversos serios al uso de AMB. Sin embargo, se encontró evidencia indirecta, en un ensayo clínico aleatorizado fase 3 de buena calidad metodológica, que muestra que la terapia alternativa con L-AMB presenta menor desarrollo de eventos adversos serios en pacientes con criptococosis meníngea.
- Los pacientes de interés de la presente evaluación, han sido tratados previamente con la terapia estándar con AMB, habiendo desarrollado eventos adversos serios como nefrotoxicidad, hipokalemia refractaria o anemia severa debido al medicamento AMB. Especialmente, el desarrollo de nefrotoxicidad puede llevar al paciente al punto de diálisis, por lo que requiere ser tratado con alternativas terapéuticas más seguras como lo son el ABCL o L-AMB.
- Los especialistas infectólogos tienen la opinión que el uso de Formulaciones Lipídicas constituirían la única alternativa terapéutica en los pacientes con diagnóstico criptococosis meníngea que hayan presentado eventos adversos serios al uso de AMB.



- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluaciones de Tecnologías en Salud e Investigación - IETSI, aprueba por el periodo de un año a partir de la fecha de publicación del presente Dictamen Preliminar el uso de Amfotericina B liposomal, para el manejo de los pacientes con diagnóstico de criptococosis meníngea y que hayan presentado eventos adversos serios al uso de Amfotericina B Deoxicolato, según lo establecido en el Anexo N° 1 del presente.
- Dado que la evidencia que respalda este uso de Amfotericina B liposomal es aún limitada, se establece que el efecto de Amfotericina B liposomal se evaluará con los datos de los pacientes que lo hayan recibido por el periodo de vigencia de este Dictamen, para determinar el impacto de su uso en los desenlaces de interés de este Dictamen. Esta información será tomada en cuenta en la reevaluación de este medicamento para efectos de un nuevo dictamen al terminar la vigencia del presente Dictamen Preliminar.



II. INTRODUCCIÓN

A. ANTECEDENTES

El presente informe expone la evaluación del medicamento Formulaciones Lipídicas respecto a su uso en pacientes con meningitis meníngea que hayan presentado eventos adversos serios al uso de Amfotericina B Deoxicolato. Se realiza esta evaluación a solicitud de la Dra. Cecilia Agurto Lescano a través del Comité Farmacológico del Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren.

Así, la Red Sabogal, siguiendo la **Directiva 002-IETSI-ESSALUD-2015**, envía al Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación - IETSI la solicitud del uso de Formulaciones Lipídicas fuera del petitorio según la siguiente pregunta PICO:

P	Todo paciente con diagnóstico de criptococosis sistémica que haya presentado nefrotoxicidad con el uso de Amfotericina B Deoxicolato
I	Uso de Formulaciones Lipídicas de Amfotericina B 5 mg/kg/día EV como fármaco de elección debido a la nefrotoxicidad por Amfotericina B Deoxicolato
C	Amfotericina B Deoxicolato
O	Evitar mayor nefrotoxicidad

Luego de reuniones técnicas con los médicos asistenciales del Departamento de Especialidades Médicas Dra. Cecilia Agurto Lescano y Dr. Carlos Revollé Robles, del Comité de Expertos del IETSI, además de los representantes del equipo evaluador del IETSI, se ajustaron los términos de la pregunta PICO original para satisfacer la necesidad del caso del paciente que inspiró la solicitud y las necesidades de otros pacientes con la misma condición clínica. Esta pregunta PICO además facilitará reduciendo el riesgo de sesgo de selección de estudios y publicaciones. Así, la versión final de la Pregunta PICO con la que se ha realizado la presente evaluación es:



P	Paciente con diagnóstico de criptococosis meníngea que haya presentado eventos adversos serios (nefrotoxicidad, hipokalemia severa refractaria al tratamiento médico o anemia severa refractaria a terapia transfusional) secundario al uso de Amfotericina B Deoxicolato
I	Amfotericina B Complejo Lipídico o Amfotericina B liposomal
C	Amfotericina B Deoxicolato
O	<p>Desenlaces primarios:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Sobrevida global - Tiempo de hospitalización - Requerimiento de diálisis <p>Desenlace secundarios:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Nefrotoxicidad (medido por niveles de creatinina) - Hipokalemia refractaria (medido por niveles de potasio) - Anemia severa (medido por niveles de hemoglobina)

B. ASPECTOS GENERALES

La criptococosis es una infección micótica sistémica causada principalmente por hongos encapsulados del género *Cryptococcus*, incluyendo *Cryptococcus neoformans* y *Cryptococcus gattii* (*C. neoformans* y *C. gattii* respectivamente). Ambos se encuentran ampliamente distribuidos en la naturaleza. *C. neoformans* afecta principalmente a personas inmunocomprometidas y *C. gattii* a pacientes inmunocompetentes expuestos a al nicho ecológico del hongo. El hongo viaja a través de las vías respiratorias hacia los pulmones generando una infección local y diseminándose posteriormente a otros órganos del resto del cuerpo como el cerebro. La mayoría de los pacientes presenta defectos de la inmunidad celular, siendo el virus de inmunodeficiencia adquirida (VIH) el factor de riesgo más importante (1) (2).

La presentación clínica más común es criptococosis meníngea (CM), la cual está asociada al virus de inmunodeficiencia humana (VIH), siendo este virus el factor de riesgo más importante para desarrollar CM y resultando en aproximadamente 957 900 casos más de 600 000 muertes al año a nivel mundial. Los síntomas de CM suelen iniciarse de una a dos semanas después de la infección e incluyen fiebre, malestar general, dolor de cabeza, rigidez en el cuello, fotofobia y vómitos. Otros síntomas que indican una posible enfermedad sistémica incluyen tos, disnea y erupción de la piel (3).

El tratamiento de CM es dividido en tres fases: inducción, consolidación y mantenimiento.



A nivel internacional, se considera que la terapia de tratamiento de inducción estándar es la administración de Amfotericina B Deoxicolato (AMB) vía intravenosa (IV) en combinación con flucitosina vía oral (4). En el Perú, la flucitosina no se encuentra disponible en el mercado, por lo que el tratamiento estándar consiste en una terapia antifúngica a base de AMB. En la fase de consolidación, la terapia estándar a nivel internacional consiste en varios tratamientos con fluconazol. Durante el tratamiento se debe monitorizar los síntomas clínicos, presión intracraneal y los eventos adversos relacionados a la terapia antifúngica. Los eventos adversos más frecuentes de AMB están asociados con insuficiencia renal, hipokalemia, hipofosfatemia y anemia, por lo que se deben monitorizar los valores de creatinina, electrolitos y hemoglobina (2).

C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS

La terapia estándar de tratamiento para CM con Amfotericina B Deoxicolato está asociada al desarrollo de toxicidad y eventos adversos serios como la nefrotoxicidad, hipokalemia y anemia. Esto se debe a que la Amfotericina B contenida en AMB, es un compuesto que disminuye el flujo plasmático renal produciendo isquemia y reducción del filtrado glomerular por aumento de la resistencia arteriolar. Además, interactúa con los esteroides de las membranas de las células renales y aumenta la permeabilidad a diferentes moléculas intracelulares. Esto puede producir la destrucción de células tubulares e intersticiales de la médula renal, generando así falla renal. La molécula Deoxicolato sería también tóxica al producir un efecto similar en la función renal (7).

Actualmente existen tres tecnologías dentro del grupo de las Formulaciones Lipídicas, las cuales fueron desarrolladas para maximizar la utilidad terapéutica de la terapia estándar con AMB y a su vez reducir el nivel de eventos adversos asociados a ésta (5) (6). Estas tres formulaciones incluyen la Amfotericina B Complejo Lipídico (ABCL/®Abelcet; Enzon Pharmaceuticals), el Complejo Cholesteril Sulfato Amfotericina B (ABCD/®Amphotec; Ben Venue Laboratories) y la Amfotericina B Liposomal (L-AMB/®L-AMB; Astellas Pharma). La reducción del nivel de toxicidad se ha postulado se debe al mecanismo de acción y al perfil farmacocinético cada una de las Formulaciones Lipídicas, las cuales difieren del de AMB.

La Amfotericina B Complejo Lipídico (ABCL) es el compuesto más grande de las formulaciones lipídicas, compuesta por el agente antifúngico polieno de actividad *in vitro* Amfotericina B, en combinación 1:1 con el complejo lipídico Dimiristoilfosfatidil colina (DMPC) y Dimiristoilfosfatidil glicerol (DMPG). Debido a su tamaño, la ABCL es absorbida en el intestino rápidamente en cantidades significativas, reconocidas en la sangre a través de los macrófagos y depositadas en fagocitos del sistema retículo endotelial (hígado y bazo). El complejo lipídico se adhiere al fijarse al ergosterol presente en membrana del hongo y produciendo en ese momento la liberación del antifúngico ejerciendo así su efecto farmacológico (7). Al contener la ABCL, una menor concentración de Amfotericina B, permitiría una mayor acumulación y lenta distribución del medicamento en los tejidos, reduciendo así la toxicidad del medicamento



predominantemente en hígado, bazo, pulmones y en menor medida en el corazón, riñones y cerebro (6).

Por su lado, su similar Amfotericina B liposomal (L-AMB) está compuesta por Amfotericina B, Fosfatidilcolina, Colesterol, y Distearoil Fosfatidilglicerol (DSPG) en proporción de 2:1:0,8:1. Debido a su carga negativa y tamaño pequeño, no es reconocido ni ingerido por fagocitos del sistema inmune, por lo que una sola dosis de L-AMB resulta en una mayor concentración máxima (C_{max}) que una dosis de AMB. La parte lipofílica de L-AMB compuesta por liposomas, permite que el fármaco se una a los esteroides presentes en la membrana del hongo, desestabilizando así la permeabilidad de la misma. L-AMB es fungistático o fungicida dependiendo de la concentración de la dosis, los fluidos corporales y la sensibilidad de la membrana del hongo objetivo. Las concentraciones tisulares tienden a ser más altas en el hígado y el bazo, y mucho más bajas en los riñones y pulmón (6).

En el Perú, según el Organismo Supervisor de las Contrataciones del Estado (OSCE) y la Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas, existe registro sanitario de las formulaciones lipídicas para dos de las tres tecnologías mencionadas: la Amfotericina B Complejo Lipídico (AMBILIP 50mg) y la Amfotericina B liposomal (AMPHOLIP 50mg/10ml), cuyos costos son descritos a continuación.

Tabla N° 1 – Costos totales del tratamiento con Amfotericina B Deoxicolato y las Formulaciones Lipídicas L-AMB y AMB.

Medicamento	Vía de administración	Precio por ampolla	Dosis mg/kg/día	Precio por tratamiento ¹
Amfotericina B Deoxicolato (50mg) ²	Intravenosa (IV)	S/. 24.37	1mg/kg/día	S/. 341.18
Amfotericina B Complejo Lipídico (50mg) ²	Intravenosa (IV)	S/.570.76	5mg/kg/día	S/.47, 943.84
Amfotericina B ³ liposomal (50mg)	Intravenosa (IV)	S/. 1770	3mg/kg/día	S/. 99, 120.00

Fuente: Organismo Supervisor de las Contrataciones del Estado (OSCE) y Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas

¹ Tratamiento definido como terapia de inducción durante 14 días. El costo por ampolla varía según la cantidad de compra.

² Precio del año 2015

³ Precio del año 2014

III. METODOLOGÍA

A. ESTRATEGIA DE BUSQUEDA

De las tres Formulaciones Lipídicas, solo se dispone del Amfotericina B Complejo Lipídico (ABCL) y Amfotericina B liposomal (L-AMB) en el mercado peruano, razón por la cual se orientó la búsqueda de la literatura con respecto a la eficacia y seguridad de ABCL o L-AMB en pacientes con diagnóstico de criptococosis meníngea (CM) y que hayan presentado eventos adversos serios al uso de Amfotericina B Deoxicolato (AMB).

Para la búsqueda primaria se revisó la información disponible por entes reguladoras y normativas como la Food and Drug Administration (FDA), y la Dirección General de Medicamentos y Drogas (DIGEMID). Seguidamente, se buscaron Guías de Práctica Clínica a través de los metabuscadores: Translating Research into Practice (TRIPDATABASE), National Library of Medicine (Pubmed-Medline) y Health Systems Evidence (HSE), así como en la página de The National Guideline of Clearinghouse. Se realizó además una búsqueda dentro de la información generada por grupos internacionales que realizan revisiones sistemáticas, evaluación de tecnologías sanitarias y guías de práctica clínica, tales como The Cochrane Library, The National Institute for Health and Care Excellence (NICE), The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), y The Scottish Medicines Consortium (SMC). Seguidamente, la búsqueda bibliográfica se complementó con estudios primarios extraídos de la guía referencial UpToDate, la cual provee recomendaciones actualizadas para la toma de decisiones clínicas, así como de revisiones narrativas que puedan proveer ensayos clínicos adicionales. Asimismo, se revisó la página de ensayos clínicos www.clinicaltrials.gov, para identificar estudios primarios en elaboración o que no hayan sido publicados aún y así disminuir el sesgo de publicación. Finalmente, se solicitó a los médicos especialistas en infectología de la Red Sabogal, quienes a su vez participaron en las reuniones de evaluación, que contribuyeran con sus estudios de referencia y así asegurar que se hayan evaluado todos los estudios existentes que pudieran responder a la pregunta PICO de interés.

B. TERMINOS DE BUSQUEDA

Para la búsqueda en las bases de datos consultadas se utilizaron los siguientes términos generales:

- Amphotericin B
- Lipid-Based Amphotericin B formulations
- Amphotericin B lipidic complex



- Lipidic Complex
- Abelcet
- Amphotericin B Liposomal
- Cryptococcus
- Meningoencephalitis
- Safety
- Efficacy
- Nefrotoxicity
- L-AMB
- ABLC
- AMB
- AmBisome
- Hypokalemia

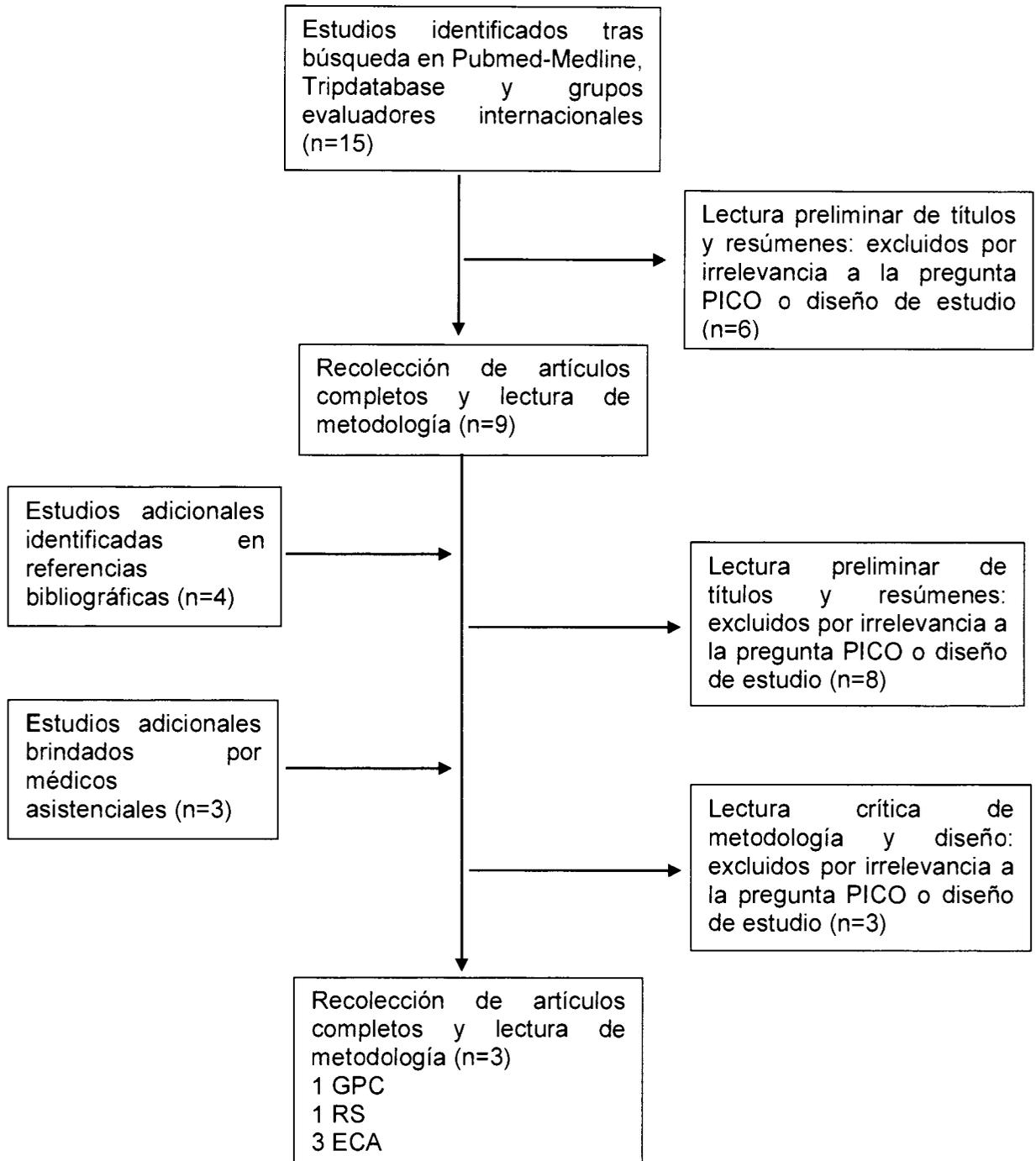
C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD

La selección de bibliografía estuvo orientada a identificar la evidencia científica que evalúe la eficacia y seguridad de ABCL o L-AMB en pacientes con diagnóstico de criptococosis meníngea y que hayan presentado eventos adversos serios, definidos como nefrotoxicidad, hipokalemia refractaria o anemia severa, al tratamiento con AMB.

De esta manera, se priorizó la revisión de guías de práctica clínica (GPC), revisiones sistemáticas (RS) con o sin meta-análisis (MA), y ensayos clínicos aleatorizados (ECA) que permitieran responder a la pregunta PICO formulada. De no encontrarse estos tipos de evidencia, se recurrió a los estudios primarios citados en estudios observacionales, revisiones narrativas, y guías UpToDate, los cuales serían extraídos y evaluados para su posible inclusión en esta evaluación. Además se evaluarían los estudios brindados por los médicos especialistas en infectología de la Red Sabogal y así corroborar que el presente trabajo haya considerado todos los estudios que pudieran responder a la pregunta PICO de interés.



FLUJOGRAMA DE SELECCIÓN DE LA BIBLIOGRAFÍA ENCONTRADA



D. EXTRACCIÓN DE DATOS Y SINTESIS DE LA EVIDENCIA

La búsqueda bibliográfica estuvo orientada a identificar la evidencia científica que sustente de la eficacia y seguridad de ABCL o L-AMB en pacientes con diagnóstico de CM y que hayan presentado eventos adversos serios al tratamiento con AMB.



IV. RESULTADOS

Tras la búsqueda bibliográfica no se encontró evidencia científica que sustente la eficacia y seguridad de ABCL o L-AMB en pacientes con diagnóstico de CM y que hayan presentado eventos adversos serios al tratamiento con AMB. la cual es nuestra población de interés de la pregunta PICO. Al no encontrar evidencia directa en nuestra población de interés, se consideró la revisión de evidencia indirecta que evalúe la eficacia y seguridad de ABCL o L-AMB en pacientes con CM que no hayan presentado eventos adversos al tratamiento con CM. Así, se encontraron una guía de práctica clínica, una revisión sistemática, tres ensayos clínicos y otros estudios primarios en revisiones narrativas. También se revisaron los estudios brindados por los médicos asistenciales de la Red Sabogal.

A. GUIAS DE PRÁCTICA CLINICA

Se encontró una guía de práctica clínica, la cual proporciona recomendaciones para el manejo de enfermedad criptocócica incluyendo el tratamiento con Formulaciones Lipídicas. No se encontraron guías de práctica clínica adicionales que hayan sido elaboradas por agencias internacionales de prestigio como The National Institute for Health and Care Excellence (NICE), The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) y The Scottish Medicines Consortium (SMC), entre otras.

La Guía de Práctica Clínica de la *Infectious Diseases Society of América (IDSA) (2010)* (4) es una actualización de la guía anterior del año 2000 elaborada por los expertos en micología de la Sociedad de Enfermedades Infecciosas de América. Las pautas presentadas están clasificadas en los siguientes grados de recomendación y niveles de calidad de evidencia:

Grados de recomendación

Grado A – Existe buena evidencia que sustenta esta recomendación a favor o en contra del uso

Grado B– Existe evidencia moderada que sustenta esta recomendación a favor o en contra del uso

Grado C – La evidencia que sustenta la recomendación es escasa

Calidad de Evidencia

Nivel I – Evidencia de al menos un ensayo clínico aleatorizado de buena calidad

Nivel II – Evidencia de al menos 1 ensayo clínico de buen diseño pero sin aleatorización, de estudios cohorte o caso-control (de preferencia multicéntricos) o ensayos con resultados importantes de experimentos no-controlados

Nivel III– Evidencia de opiniones de expertos basados en experiencia clínica, estudios descriptivos o reportes de comités de expertos.



En relación al tratamiento de CM en pacientes con infección por VIH, la guía indica que en pacientes con falla renal o predisposición a esta, la terapia estándar (AMB 0.7-10mg/kg/día intravenosa más flucocitosina 100mg/kg/día oral) puede ser sustituida por formulaciones lipídicas como L-AMB (3-4 mg/kg/día IV) o ABCL (5 mg/kg/día) durante al menos dos semanas. El nivel de evidencia de esta recomendación es BII, es decir de nivel y calidad de evidencia moderada a partir de ensayos clínicos no aleatorizados y/o no controlados. No se hace referencia de cuáles son los estudios que sustentan esta recomendación. Seguidamente se menciona que “L-AMB es administrada de manera segura en dosis de 6 mg/kg/día IV en meningoencefalitis criptocócica y puede ser considerada en el caso de falla al tratamiento o alta carga de enfermedad fúngica”. Sin embargo, no se menciona el nivel de evidencia y grado de recomendación de esta indicación ni de cuáles son los estudios que sustentan esta recomendación.

Asimismo, en pacientes con CM no infectados con VIH o no trasplantados se recomienda también el uso de Formulaciones Lipídicas en general, en las 2 semanas posteriores a la terapia de inducción en caso que el paciente sea intolerante a la AMB. El nivel de recomendación que reportan, al igual que la anterior, de nivel moderado BII. En el caso de pacientes con este mismo cuadro diagnóstico y además intolerantes a AMB, la recomendación específica es del uso de L-AMB en dosis de 3-4 mg/kg/día IV o ABCL en dosis de 5 mg/kg/día, aunque el nivel y calidad de evidencia de esta recomendación es escasa y basada en opiniones de expertos y criterio clínico (nivel BIII). No se hace referencia a estudios primarios que sustentan esta recomendación.

En resumen, a pesar que esta guía de práctica clínica recomienda que las Formulaciones Lipídicas son alternativas de tratamiento a AMB, estas recomendaciones no son presentadas con el respaldo de estudios clínicos.

B. EVALUACIONES DE TECNOLOGIA SANITARIA

No se identificó alguna evaluación de la eficacia y seguridad de ABCL o L-AMB en pacientes con diagnóstico de CM que hayan presentado eventos adversos serios al tratamiento con AMB. Tampoco se encontraron evaluaciones con evidencia indirecta acerca de la eficacia y seguridad de ABCL o L-AMB en pacientes con CM que no hayan sido tratados previamente con AMB ni presenten eventos adversos serios a este tratamiento.

C. REVISIONES SISTEMATICAS

No se han encontrado revisiones sistemáticas que proporcionen evidencia directa acerca de la población de pacientes con CM y que hayan presentado eventos adversos al uso de AMB. Sin embargo, se encontró una revisión sistemática que presenta evidencia indirecta de la eficacia y seguridad de tratamientos antifúngicos en pacientes con CM, lo cuales no fueron tratados previamente con AMB ni han presentado eventos adversos serios a este tratamiento.



Sloan et al., (2008) (8) es una revisión sistemática Cochrane, la cual tuvo como objetivo determinar el tratamiento más efectivo en la fase de inducción y consolidación en pacientes con CM asociada al VIH, enfatizando los contextos con recursos limitados. Se incluyeron estudios con pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de primer episodio de CM diagnosticado por examen de cultivo de líquido cefalorraquídeo (LCR) mediante tinta china, cultivo y prueba de antígeno criptocócico. Se excluyeron estudios con pacientes con diagnóstico de CM y que hayan recibido tratamiento previo o que hayan tenido una gran pérdida de seguimiento de pacientes. Los desenlaces principales fueron la proporción de pacientes vivos a las dos semanas de iniciar tratamiento, la proporción de pacientes vivos al final del periodo de seguimiento y los eventos adversos importantes secundarios al tratamiento. Los desenlaces secundarios incluyeron la proporción de pacientes con cultivo de LCR estéril después de dos semanas de tratamiento y la proporción de pacientes que presentó mejoría sintomática después de dos semanas de tratamiento.

En total, se seleccionaron seis ensayos clínicos, de los cuales cinco compararon tratamientos antifúngicos y el sexto estuvo dirigido a disminuir la presión intracraneal. Los tipos de intervención incluyeron tratamientos antifúngico con AMB, L-AMB, Flucitosina y Fluconazol administrados solos o en combinación para las fases de inducción y consolidación bajo los siguientes esquemas de tratamiento:

Mayanja–Kizza *et al* 1998 (9) – Fluconazol vs Fluconazol + Flucitosina
Brouwer *et al* 2004 (10) y Van der Horst *et al* (1997) (11) – AMB vs AMB + Flucitosina
Brouwer *et al* 2004 (10) – AMB + Flucitosina vs AMB + Flucitosina + Fluconazol
Bicanic *et al* 2008 (12) – AMB vs AMB + Flucitosina
Leenders *et al* 1997 (5) – AMB vs L-AMB

Los resultados de la revisión sistemática no pudieron recomendar o declarar la superioridad de AMB, fluconazol, flucitosina o L-AMB como tratamiento primario en criptococosis meníngea debido que en países con recursos limitados, solo AMB y fluconazol se encuentran disponibles en el mercado. Al buscar estudios que realicen una comparación directa entre AMB y fluconazol, no se encontraron estudios de metodología apropiada que proporcionen evidencia para determinar la superioridad de uno de los dos tratamientos.

Debido a que esta revisión sistemática no contempla dentro de sus criterios de inclusión y exclusión a la población de interés de la pregunta PICO, se extrajeron los resultados del estudio de Leenders *et al* (5), el cual compara la eficacia de L-AMB frente a AMB en pacientes con CM asociado a VIH. Los resultados de este estudio y se describen y evalúan en la siguiente sección del presente dictamen.



D. ESTUDIOS PRIMARIOS

No se han encontrado estudios primarios que proporcionen evidencia directa acerca de la eficacia y seguridad de ABCL o L-AMB en pacientes con CM y que hayan presentado eventos adversos serios al uso de AMB. Sin embargo, si se encontraron tres ensayos clínicos aleatorizados, que presentan evidencia indirecta de la eficacia y seguridad de ABCL o L-AMB en pacientes con CM que no fueron tratados previamente con AMB ni presentaron eventos adversos serios a este.

Sharkey et al., (1996) (13) es un ensayo clínico aleatorizado, multicéntrico, abierto, el cual tuvo como objetivo obtener información acerca de la eficacia y seguridad en base a la comparación de tres dosis ascendentes de ABCL frente a AMB en pacientes con CM asociada a VIH. Se incluyeron pacientes con diagnóstico de VIH con primer episodio de CM confirmado por cultivo positivo para *C. neoformans*, preparación de tinta china positiva o antígeno de criptolátex mayor a 1:8, además de un puntaje de Karnofsky mayor o igual a 20 como requisito obligatorio. Se excluyeron pacientes embarazadas, mujeres en período de lactancia, pacientes que hayan recibido AMB dentro de las últimas cuatro semanas y pacientes que hayan usado un fármaco experimental en las últimas 2 semanas. Los siguientes resultados de exámenes de laboratorio también calificaron como criterios de exclusión: valores de creatinina > 2 mg/dL (falla renal), hemoglobina < 8 g/dL, número de neutrófilos < 700/mm³, valores de enzimas hepáticas 5 veces el valor normal y valores de bilirrubina 2 veces mayor del valor normal.

El estudio incluyó 101 pacientes a tratar, asignados secuencialmente a uno de los tres grupos cohortes (I, II y III). Dentro de cada cohorte, los participantes se aleatorizaron para recibir ABCL o AMB. Para las primeras dos semanas de tratamiento, la dosis de ABCL variaba según la cohorte (cohorte I: 1.2 mg/kg/día, cohorte II: 2.5 mg/kg/día y cohorte III: 5.0 mg/kg/día). Sin embargo, la dosis de AMB no varió para ninguna de las cohortes y permaneció en 0.7 mg/kg/día durante las primeras dos semanas. En las siguientes 4 semanas, la dosis de ABCL en cada cohorte cambió a 2.5 mg/kg/día para la cohorte I, 5.0 mg/kg/día para la cohorte II y permaneció en 5.0 mg/kg/día para la cohorte III. La dosis de AMB aumentó a 1.2 mg/kg/día y fue la misma para las tres cohortes.



	Cohorte I (n=8)	Cohorte II (n=9)	Cohorte III (n=21)	AMB (n=17)
Semana 1-2	1.2 mg/kg/día	2.5 mg/kg/día	5.0 mg/kg/día	0.7 mg/kg/día
Semana 3-6	2.5 mg/kg/día	5.0 mg/kg/día	5.0 mg/kg/día	1.2 mg/kg/día

El desenlace principal fue la respuesta global clínica, definida como resolución de signos y síntomas, y respuesta micológica. Específicamente, la respuesta micológica fue definida como respuesta positiva tras observar negativización del cultivo de LCR,

orina y sangre. Los desenlaces de eficacia se midieron a través del cambio en la diferencia promedio en la escala de Karnofsky y de dolor de cabeza, a partir de los valores de base para cada grupo de comparación (AMB vs ABCL I; AMB vs ABCL II; AMB vs ABCL III).

Los resultados mostraron respuestas clínicas positivas para el tratamiento con ABCL en el 63% (3/8) en la corte I (dosis 1.2 mg/kg/día), 44% (4/9) en la cohorte II (dosis 2.5 mg/kg/día) y 86% (18/21) en la cohorte III (dosis de 5mg/kg) en comparación con 65% (11/17) de respuestas positivas para el grupo de AMB. La respuesta micológica fue favorable a base de ABCL fue del 38% (3/8) de los pacientes en la cohorte I, 22% (2/9) en la cohorte II y 38% (8/21) en la cohorte III versus 50% (7/17) con AMB. No se reportaron los valores p para ninguna de estas comparaciones descritas, sin embargo los autores mencionan que los resultados no fueron estadísticamente significativos según el análisis con la prueba exacta de Fisher.

Con respecto a la metodología del estudio, se realizó una evaluación minuciosa con la herramienta de riesgo de sesgo de Cochrane, con la cual se encontraron diversas y serias debilidades metodológicas en el diseño del estudio que aumentan el potencial riesgo de sesgo en los resultados. Por ejemplo, además del pequeño tamaño muestral que no permite establecer estimaciones estadísticas consistentes, las características basales de los participantes en las cohortes de intervención con ABCL no estuvieron balanceadas. Específicamente, muchos de los participantes tuvieron 3 o 4 factores predictivos de falla al tratamiento según estudios previos (preparación de tinta India positiva para LCR, anomalía visual, edad <35 años y no haber usado zidovudina previamente). Tres de estos factores predictivos se encontraron en 42% de los 38 pacientes que recibieron ABCL frente a 12% de los 17 que recibieron AMB, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p=0.032$). Así, este desbalance entre los grupos sugiere que la aleatorización no ha permitido que los grupos de comparación sean comparables, por lo que los resultados pueden estar siendo influenciados por sesgos, especialmente sesgo de selección. Además, cabe resaltar que se introdujo un sesgo de selección al asignar los participantes a cada cohorte de manera secuencial y no aleatoriamente.

Este estudio no evalúa la eficacia y seguridad de ABCL frente a AMB en la población de pacientes que hayan presentado eventos adversos serios al uso de AMB. Tampoco evalúan los desenlaces primarios de nuestra pregunta PICO (sobrevivencia global, tiempo de hospitalización o requerimiento de diálisis). Adicionalmente, el estudio excluyó a pacientes con falla renal previa, los cuales corresponden a nuestra población de interés de la pregunta PICO. El estudio tampoco reporta resultados con respecto al desarrollo de hipokalemia refractaria o anemia severa. En conclusión, la metodología de baja calidad y el alto riesgo de sesgo de este estudio, hacen que la evidencia que este estudio provee resulte controversial y difícilmente interpretable.



Leenders et al., (1997) (5) es un estudio abierto, aleatorizado el cual comparó L-AMB con AMB seguido de fluconazol vía oral en el tratamiento de criptococosis meníngea asociado al VIH. El objetivo del estudio fue evaluar la toxicidad y la eficacia de L-AMB, a través del índice terapéutico, en comparación con el AMB.

Se incluyeron pacientes con diagnóstico de criptococosis meníngea como primer episodio confirmado con resultado preliminar de tinta china o criptolátex positivo en LCR y diagnóstico definitivo con cultivo de *C. neoformans* en LCR o criptolátex positivo en LCR más hemocultivo positivo para *C. neoformans*. Se excluyeron pacientes que hayan recibido tratamiento previo para criptococosis meníngea y resultados de creatinina mayores a 250 $\mu\text{mol/L}$ (falla renal).

De los 28 pacientes incluidos, 15 pacientes recibieron L-AMB a dosis de 4 mg/Kg/diario y 13 pacientes recibieron AMB a dosis de 0.7mg/Kg /diario por un periodo de tres semanas, continuando tratamiento con fluconazol a dosis de 400 mg/kg por un periodo de siete semanas. Finalmente, se siguió con terapia de mantenimiento con fluconazol a dosis de 200mg/kg/día. Los desenlaces principales fueron la respuesta global clínica definida como "resultados normales" de temperatura, cefalea, escala de Glasgow y el score de Karnofsky así como la respuesta micológica definida por dos cultivos negativos consecutivos a las 10 semanas de tratamiento.

Con respecto a los resultados de eficacia, la negativización del cultivo de LCR dentro de los siete primeros días de tratamiento mostraron negativización de cultivo LCR en 6 de los 15 pacientes que recibieron tratamiento con L-AMB comparado con 1 de los 12 pacientes que recibieron AMB, siendo este resultado estadísticamente no significativo ($p = 0.09$). Se observó mayor eficacia en la negativización del cultivo LCR por parte del grupo de L-AMB (10/15 pacientes) en comparación a AMB (1/9 pacientes) a los 14 días de tratamiento, siendo este resultado estadísticamente significativo ($p=0.01$). Sin embargo, a los 21 días de tratamiento, no se observó mayor eficacia de L-AMB (11/15 pacientes) frente a AMB (3/8 pacientes), ya que este resultado no fue estadísticamente significativo ($p=0.19$).

Con respecto a la seguridad del compuesto, se analizó el riesgo de nefrotoxicidad, sin embargo la falta de información y de datos no reportados, no permitieron la evaluación ni la interpretación de los resultados de este desenlace.

Con respecto a la metodología del estudio, se realizó una evaluación minuciosa con la herramienta de riesgo de sesgo de Cochrane, con la cual se encontraron debilidades metodológicas serias en el diseño del estudio que aumentan el potencial riesgo de sesgo en los resultados. Por ejemplo, además de tener un tamaño muestral muy pequeño, no se reporta el método con el que se llevó a cabo la aleatorización, con lo que existe la posibilidad de sesgo de selección. No hubo ningún tipo de cegamiento (etiqueta abierta) por lo que los resultados pueden estar sesgados, lo cual tiene particular relevancia por



el hecho que el estudio fue auspiciado por la farmacéutica NeXstar, manufacturadora de L-AMB.

Cabe mencionar que el estudio no incluye pacientes con eventos adversos serios al uso de AMB el cual es nuestra población de la pregunta PICO. Tampoco se evaluaron los desenlaces primarios de nuestra pregunta PICO (sobrevida global, tiempo de hospitalización o requerimiento de diálisis). Adicionalmente, el estudio excluyó a pacientes con falla renal previa, los cuales corresponden a nuestra población de interés de la pregunta PICO. El estudio tampoco reporta resultados con respecto al desarrollo de hipokalemia refractaria o anemia severa. En conclusión, la metodología de baja calidad y el alto riesgo de sesgo de este estudio, hacen que la evidencia que este estudio provee resulte controversial y difícilmente interpretable.

Hamill et al., (2010) (14) es un estudio doble ciego, aleatorizado el cual comparó la eficacia y seguridad de dos dosis de Amfotericina B liposomal (L-AMB) con AMB en pacientes con meningitis criptocócica asociada al VIH. El objetivo del estudio fue evaluar la seguridad, tolerabilidad y eficacia de dos dosis de L-AMB en comparación con AMB en pacientes con VIH asociado a CM.

Se incluyeron pacientes con diagnóstico de CM asociado al VIH confirmado por cultivo de LCR, criptolátex o examen de tinta china. Una vez registrados, una segunda confirmación de CM fue necesaria a través de un resultado positivo de cultivo de *C. neoformans* en LCR y sangre y/o criptolátex positivo en el sistema nervioso central. Se excluyeron los pacientes que ya habían recibido una dosis acumulada mayor a 12,4mg/kg de AMB, dosis mayores a 15mg/kg de ABCL, dosis mayores a 1200 mg de fluconazol, pacientes con infección fúngica sistémica, con niveles de creatinina mayores o iguales a 1.2mg/DL (falla renal), niveles de enzimas hepáticas de más de 10 veces del valor normal, embarazadas, mujeres en periodo de lactancia, menores a 1 mes de edad y pacientes con reacción anafiláctica previa a la Amfotericina B.

Se aleatorizaron 297 pacientes en tres grupos: un grupo recibió AMB en dosis 0.7 mg/Kg/día (n=87), un segundo grupo que recibió L-AMB en dosis de 3mg/kg/día (n=86) y un último grupo recibió L-AMB en dosis de 6mg/Kg/día (n=94). El desenlace primario de eficacia fue la respuesta micológica definida como la negativización de cultivos LCR a las dos semanas (\pm 4 días) de tratamiento. El desenlace clínico fue definido como ausencia de fiebre y signos meníngeos, reducción de la gravedad de la cefalea por lo menos un grado, y la estabilización o mejora de los parámetros clínicos a las diez semanas de tratamiento.

Ambos tratamientos tuvieron similar eficacia. Específicamente, en el grupo que recibió L-AMB 3mg/Kg/día, el 58,3% de los pacientes mostraron cultivos LCR negativos a la segunda semana de tratamiento frente a AMB, que reveló un 47,5% de pacientes con cultivos negativos LCR, sin que esta diferencia llegue a ser estadísticamente significativa (Diferencia entre tratamientos 10.8% [95% IC -6.9 a 28.5]). El grupo de L-



AMB 6mg/Kg/día mostró un 48,0% de pacientes con cultivos negativos frente al 47.5% en el grupo AMB (Diferencia entre tratamientos 0.5% [95%IC -16.4 a 17.3]). Esta diferencia tampoco llega a ser estadísticamente significativa. En resumen, ninguna de las diferencias entre los grupos fue estadísticamente significativa, indicando que la eficacia de L-AMB es similar a la de AMB para el tratamiento de CM asociado a VIH.

Respecto a los resultados de negativización del cultivo LCR a la décima semana, este estudio encontró que hubo un mayor porcentaje de pacientes con cultivo de LCR negativo en el grupo de AMB (78.7%) en comparación a L-AMB 3mg/kg/día (60%), sin embargo no se reportó el valor p ni el intervalo de confianza para este desenlace, por lo que no se puede valorar si esta diferencia llegó a ser estadísticamente significativa. Esta es una seria limitación, puesto que es posible que el AMB esté mostrando mayor eficacia que el L-AMB a la semana 10.

Con respecto al desenlace de respuesta clínica a la segunda semana de tratamiento, los resultados reportan una mejoría en la severidad de síntomas en el 65.8% de pacientes que recibieron L-AMB 3mg/kg/día, 75.3% en el grupo de L-AMB 6mg/kg/día y 65.8% para los que recibieron AMB pero sin encontrar un reporte de valor p ni intervalos de confianza por ello no fue posible interpretar estos resultados. Igualmente, no se reportaron los valores p para los resultados de la décima semana de tratamiento, siendo las frecuencias de mejora de síntomas del 70.5% con L-AMB 3mg/kg/día, 72.9% con L-AMB 6mg/kg/día y 81.5% para los que recibieron AMB.

Con respecto al desenlace de seguridad, las reacciones adversas observadas relacionadas a la intervención fueron fiebre, escalofríos y eventos respiratorios, las cuales fueron menos frecuentes en los pacientes que recibieron dosis de 3 mg/kg/día de L-AMB (31.4%) en comparación a AMB (66.7%), siendo este resultado estadísticamente significativo ($p < 0.001$). Se encontró también que la dosis de 6 mg/kg/día con L-AMB resultó igualmente, en menor frecuencia de eventos adversos frente al tratamiento con AMB (37.2% frente a 66.7%) y siendo también esto estadísticamente significativo ($p < 0.001$).

La nefrotoxicidad definida como la duplicación del nivel de creatinina sérica, fue menos frecuente en pacientes que recibieron L-AMB 3 mg/kg/día en comparación con AMB (12% versus 29%) siendo este resultado estadísticamente significativo, valor $p = 0.004$. Por el contrario, los pacientes que recibieron L-AMB 6 mg/kg/día sufrieron de nefrotoxicidad en similar proporción que los que recibieron AMB, (20% para L-AMB versus 29% para AMB, valor $p = 0.066$). Respecto a trastornos del potasio sérico, este estudio encontró que el riesgo de desarrollar hipokalemia fue menor en el grupo que recibió L-AMB a dosis de 3 mg/Kg/día (8%) que en el grupo de AMB (26%). Este resultado fue estadísticamente significativo ($p = 0.001$). En contraste, el riesgo de desarrollar hipokalemia en el grupo de L-AMB a 6mg/kg/día fue muy similar al de AMB (33% para L-AMB versus 38% para AMB, valor $p = 0.529$).



Adicionalmente, la anemia, definida por valores de hemoglobina menores a 8g/dl, ocurrió en menor frecuencia en pacientes que recibieron L-AMB 3mg/Kg/día que AMB (20% frente a 38%; p=0.006). Asimismo se observó anemia en el 41.5% de pacientes con L-AMB 6 mg/kg/día frente a 43.7% de pacientes con AMB, sin ser este resultado estadísticamente significativo.

Con respecto a la calidad metodológica de este estudio evaluada con la herramienta de riesgo de sesgo de Cochrane, se evidenció que el ensayo presenta un bajo riesgo de sesgo. Cabe mencionar que hubo dos debilidades metodológicas, siendo estas la falta de información acerca del ocultamiento de la secuencia de aleatorización, ni tampoco hubo cegamiento para la medición del desenlace. Además, se consideró que el estudio podría presentar un potencial riesgo de sesgo por estar financiado por la farmacéutica manufacturadora de L-AMB, Astellas Pharma.

Los resultados de este estudio no muestran una superioridad de eficacia de L-AMB (en dosis de 3mg/kg/día o 6 mg/kg/día) con respecto a la terapia estándar AMB a la segunda semana de tratamiento, e incluso podría haber la posibilidad de que la eficacia sea mayor con AMB lo que no puede ser determinado puesto que los autores de este estudio no reportan los resultados de las pruebas estadísticas. Debido a la falta de reporte de los valores p a la décima semana, no se pueden sacar conclusiones acerca de los resultados a este punto del tratamiento. Asimismo, debido a la falta de información acerca de la significancia estadística de la respuesta clínica, no es posible interpretar los resultados de este desenlace y saber si existe congruencia entre los resultados de la respuesta micológica y la respuesta clínica.

En conclusión, los resultados de este estudio con respecto a la nefrotoxicidad del medicamento, evidencian que la dosis de 3mg/kg/día L-AMB es menos nefrotóxica que AMB, lo cual es uno de los desenlaces secundarios de interés de nuestra pregunta PICO. Se evidenció además una menor cantidad de pacientes que desarrollaron hipokalemia y anemia para la misma dosis de 3mg/kg/día L-AMB, los cuales son también desenlaces secundarios de interés para el presente dictamen. Cabe mencionar, que el estudio no evalúa a los pacientes con eventos adversos serios a AMB ni tampoco evalúa los desenlaces primarios de nuestra pregunta PICO (sobrevivencia global, tiempo de hospitalización o requerimiento de diálisis).

E. REVISIONES NARRATIVAS

Las revisiones narrativas evaluadas corresponden a las revisiones UpToDate, de las cuales, se revisaron para la extracción de los estudios primarios sobre los cuales están sustentadas sus recomendaciones para su posible inclusión en la presente evaluación de tecnología. Se encontraron tres revisiones actualizadas al año 2015 que emitieron recomendaciones acerca del uso, eficacia y seguridad de Formulaciones Lipídicas en diversos diagnósticos de pacientes.

La revisión UpToDate del 2015 “Farmacología de Amfotericina B” (2015) (15), incluye evidencia de la eficacia y seguridad de las Formulaciones Lipídicas, dentro de las cuales se encuentra ABCL y L-AMB. Se menciona que existen pocos estudios aleatorizados y/o comparativos disponibles a la actualidad que comparen directamente la eficacia y seguridad de las Formulaciones Lipídicas frente a AMB. Entre los estudios referenciados se incluyen:

- **Mistro et al., (2012)** (16) realizaron una revisión sistemática con meta-análisis, donde se compara la nefrotoxicidad de una emulsión liposomal de preparación casera (AMB-LE) frente a AMB así como L-AMB frente a AMB para el tratamiento de leishmaniasis o infecciones micóticas, incluyendo estudios con pacientes con diagnóstico de CM. Sin embargo, los investigadores solo publicaron un reporte breve de los resultados del estudio con lo cual no fue posible realizar una la evaluación de los resultados ni de la calidad metodológica para su posible inclusión en el presente dictamen.
- **Johnson et al., (2002)** (17) diseñaron un ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, para la comparación de la seguridad de L-AMB versus AMB en fase de inducción en pacientes con diagnóstico de histoplasmosis diseminada moderada a severa asociada al síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA). Los resultados de este estudio mostraron un 9% de pacientes tratados con L-AMB que desarrollaron nefrotoxicidad en comparación con el 37% en los pacientes tratados con AMB, siendo este resultado estadísticamente significativo ($p=0.003$). Aunque este estudio muestra un mejor perfil de seguridad del L-AMB respecto al AMB, se debe notar que este estudio evalúa en una infección diferente a la de interés en la presente evaluación de tecnología, por lo que solo constituiría una evidencia indirecta.
- **Walsh et al., (1999)** (18) realizaron un ensayo clínico, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, el cual tuvo como objetivo comparar L-AMB con AMB como terapia antifúngica empírica en pacientes con fiebre persistente y neutropenia. Este estudio reportó menor nefrotoxicidad en el grupo de intervención con L-AMB (18.7%) frente a AMB (33.7%), siendo el resultado estadísticamente significativo ($p<0.001$). También se observó menor frecuencia de hipokalemia en el grupo de L-AMB (6.7%) en comparación a AMB (11.6%). Este resultado fue asimismo, estadísticamente significativo ($p=0.02$). Nuevamente, la población incluida en este estudio es diferente a la de la pregunta PICO de nuestro interés, por lo que su contribución de evidencia en favor al uso de L-AMB sobre AMB en CM es también limitado por ser evidencia indirecta.
- **Wingard et al., (2000)** (19) presentan un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, con el objetivo de comparar la seguridad de Amfotericina B liposomal frente a Amfotericina Complejo Lipídico como terapia empírica de segunda línea



en pacientes con neutropenia febril. Los resultados revelaron que L-AMB muestra menor nefrotoxicidad para ambas dosis de 3mg/kg/día (14.1%) y 5mg/kg/día (14.8%) frente a ABCL (42.3%), siendo el resultado estadísticamente significativo ($p < 0.01$). También se observó menor frecuencia de discontinuación de la terapia para la dosis de 3mg/kg/día (12.9%) y 5mg/kg/día (12.3%) versus la terapia con AMB (32.1%), siendo este resultado también estadísticamente significativo ($p = 0.004$).

Es importante entonces resaltar que ninguno de estos estudios compara ABCL o L-AMB frente al uso de AMB en pacientes con diagnóstico de CM y que hayan presentado eventos adversos serios con AMB.

La revisión UpToDate “Diagnóstico clínico y terapia antifúngica en CM pacientes con VIH” (2015) (3), indica que las Formulaciones Lipídicas de Amfotericina B, dentro de las cuales se incluyen ABCL y L-AMB, deben ser usadas en pacientes que desarrollan daño renal por AMB (valores de creatinina que exceden a 2.5 mg/dl). Cabe mencionar que para esta recomendación UpToDate no cita referencias bibliográficas que sustenten esta recomendación. Tampoco se especifica sobre el perfil de eficacia y seguridad de cada una de las tres formulaciones lipídicas existentes ni cuál de las tres (ABCL, ABCD, o L-AMB) ha mostrado mayor eficacia para pacientes con el diagnóstico mencionado.

La revisión UpToDate “Tratamiento de criptococosis meningoencefalitis en pacientes con VIH” (2015) (1), refiere que las Formulaciones Lipídicas son preferidas en pacientes con riesgo de desarrollar o que ya sufren de insuficiencia renal en la fase de inducción de tratamiento. También se recomienda el uso de Formulaciones Lipídicas en pacientes con daño renal previo o factores de riesgo de falla renal como diabetes, hipertensión arterial no controlada, usuarios de medicamentos nefrotóxicos y nefropatía por VIH. Sin embargo, tampoco se referencian estudios que sustenten esta recomendación. Tampoco se hace referencia específica sobre el perfil de eficacia y seguridad de cada una de las tres formulaciones lipídicas existentes ni cuál de las tres es la que ha mostrado mayor eficacia para pacientes con el diagnóstico mencionado.

Cabe mencionar que esta revisión UpToDate especifica que al comparar AMB con las formulaciones lipídicas, estas últimas tienen una menor incidencia de injuria renal aguda y daño tubular según los ensayos clínicos de Sharkey *et al.* (1996) (13), Leenders *et al.* (1997) (5), y Hamill *et al.* (2010) (14), así como la GPC IDSA (2010), los cuales han sido descritos en la sección previa de la presente evaluación de tecnología.

F. ESTUDIOS NO PUBLICADOS

Con el fin de reducir el sesgo de publicación se realizó una búsqueda en la página de ensayos clínicos www.clinicaltrials.gov, en la cual se identificaron dos estudios no publicados descritos a continuación.



El primero es el estudio **NCT 02136030**, el cual es un ensayo clínico, aleatorizado que evaluará la seguridad y eficacia de L-AMB y AMB con o sin flucitosina en terapia de inducción seguido de fluconazol en pacientes con criptococosis meníngea. Se incluyeron pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de criptococosis meníngea diagnosticados por tinta china positivos, antígenos de criptococo positivo o cultivo positivo para *C.neoformans*. Se excluyeron pacientes con enzimas hepáticas 5 veces más del valor normal, valores séricos de creatinina > 2 mg/dl, mujeres embarazadas o que dan de lactar, pacientes con otras infecciones fúngicas, contraindicación a la Amfotericina B o azoles, en pacientes donde no se pueda realizar la punción renal y pacientes con una expectativa de vida menor de 5 días. El desenlace principal es la respuesta exitosa, definida como una respuesta clínica y microbiológica con respuesta completa al 14 día de tratamiento.

Este ensayo está auspiciado por TTY Biopharm, el cual se encuentra en fase de inclusión de participantes habiéndose iniciado en febrero del 2011.

El segundo es el estudio **NCT 01656382**, que corresponde a un ensayo clínico abierto, prospectivo, aleatorizado que evalúa la seguridad, eficacia y farmacocinética de la ABCL en dos brazos, un brazo a dosis de 10 mg/kg/d por 7 días y otro brazo a dosis de 5 mg/kg/d por 14 días como terapia de inducción en pacientes con criptococosis diseminada asociada al VIH.

Se incluyeron pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de meningitis criptococócica confirmada por cultivo positivo en LCR para *C.neoformans* y criptolátex positivo en LCR, así como mujeres en edad reproductiva que utilicen anticonceptivos o hayan sido esterilizadas. Se excluyeron pacientes con hipersensibilidad a Amfotericina B o algún metabolito relacionado, evidencia de alteración psiquiátrica, o condición crónica que interfiera con la ABCL, depuración de creatinina < 50 , valores de bilirrubina 5 veces más del valor normal y enzimas hepáticas 10 veces más del valor normal y pacientes con expectativa de vida menor de 72 horas. Los desenlaces principales incluyen la sobrevida, y tiempo de esterilización de LCR mientras que los desenlaces secundarios incluyen toxicidad relacionada con la infusión y la nefrotoxicidad.

Este ensayo está auspiciado por el Instituto de Investigación Medstar y la farmacéutica Enzon Pharmaceuticals el cual fue iniciado en enero del 2007 y completado en enero del 2010 pero sin embargo los resultados no se encuentran publicados.

G. OTROS DOCUMENTOS REVISADOS

Con el fin de recabar todos los estudios existentes que puedan responder a la pregunta PICO de interés, se revisaron además, estudios adicionales a los seleccionados por la búsqueda del equipo evaluador del IETSI como los enviados por el médico especialista Dr. Luis Hercilla Vasquez de la Red Sabogal, quien facilitó un total de tres artículos científicos evaluados a continuación.

La Guía de Práctica Clínica para el manejo de la Candidiasis: actualización del 2009, de la *Infectious Diseases Society of America (IDSA)* (20) no brinda información ni recomendaciones acerca de la población de pacientes con criptococosis meníngea.

Alexander y Wingard (2005) (21) es un estudio observacional cuyo objetivo es describir retrospectivamente el riesgo de desarrollar nefrotoxicidad asociado a factores demográficos y características basales en pacientes con infecciones fúngicas al recibir tratamiento con ABCL. El estudio está centrado en poblaciones de pacientes con trasplante de células madres y órganos sólidos, neoplasias hematológicas, VIH, tumores sólidos, diabéticos, uso de esteroides, enfermedades pulmonares, gastrointestinales y renales. No incluye pacientes con criptococosis meníngea con eventos adversos serios al AMB, la cual es la población de interés de nuestra pregunta PICO.

La nefrotoxicidad fue definida como la duplicación de los niveles de creatinina sérica (S-Cr) comparando los niveles basales S-Cr al inicio y al final del tratamiento. Los resultados del análisis multivariado reportan que los pacientes que no recibieron tratamiento previo con AMB se observó un cambio promedio en el *clearance* de creatinina C_{cr} de -5 mL/min (rango de -119 a 118; $p < 0.001$) tras recibir la intervención con ABCL. Mientras tanto en los pacientes que si recibieron tratamiento previo con AMB, no se observó un cambio promedio en *clearance* de creatinina C_{cr} de 0 mL/min (rango de -117 a 101; $p < 0.001$) tras recibir la intervención con ABCL.

Tras una revisión del diseño del estudio y los métodos estadísticos empleados para el análisis de los datos, se evidenció que éstos no fueron los apropiados para comparar la evolución de la función renal en el grupo que recibió ABCL frente al grupo que recibió AMB. De hecho, al tratar de comparar el valor final con el valor inicial del *clearance* de creatinina y el valor sérico de creatinina en cada grupo, se debió usar un modelo de ecuaciones de estimación generalizada (el cual toma en cuenta la correlación que existe en los datos) y no regresión lineal para observaciones independientes. El mal uso de análisis estadísticos puede llevar a un resultado inválido con la consecuente interpretación errada de los resultados del estudio.

Safdar et al., (2010) (22) es una revisión sistemática con meta-análisis cuyo objetivo fue el análisis de data existente acerca de la nefrotoxicidad asociada a ABCL y L-AMB en adultos que hayan recibido cualquiera de los dos agentes para el tratamiento y profilaxis de infecciones fúngicas.

Se menciona que tras la búsqueda de literatura, se identificaron 11 estudios que compararon la nefrotoxicidad entre ABCL y L-AMB. De los once estudios identificados, ocho estudios se incluyeron en el meta-análisis ($n=1160$), solo dos de ellos corresponden a ensayos clínicos aleatorizados doble-ciegos, cuatro fueron del tipo retrospectivo observacional y los últimos dos fueron prospectivos observacionales. Así, se realiza una prueba de *Cochrane-Mantel-Haenszel* con el fin de comparar y determinar los *odds ratio*



(OR) y el riesgo relativo (RR) de la nefrotoxicidad entre ABCL y L-AMB. Se aplicó el test de *Breslow-Day* para evaluar la homogeneidad entre los estudios con lo que se encontró que difieren considerablemente entre sí. Debido a la falta de homogeneidad entre los estudios, se generaron ocho análisis de sub-grupos en los que se excluía un estudio por vez.

Este estudio posee diversas debilidades metodológicas por las que no fue posible realizar una evaluación e interpretación de los resultados apropiada del estudio. Por ejemplo, la búsqueda de literatura se restringió a solo la revisión en la base de datos de PubMed, hasta el año 2008 y en un solo idioma (inglés). Los autores solo mencionan que de los once estudios identificados, se excluyeron tres debido a la falta de comparador, datos incompletos y el análisis de una población neonatal. Estos criterios son las únicas referencias que los autores hacen con respecto a criterios de inclusión y exclusión de los estudios a considerar y no se hacen mayores especificaciones. Además no hay una definición clara de una pregunta de investigación por lo que se desconoce el verdadero objetivo del estudio. Seguidamente los tipos de estudios (ensayos clínicos aleatorizados y estudios observacionales), las poblaciones a tratar y la medición del desenlace de interés (nefrotoxicidad) difieren ampliamente entre sí. Finalmente no se hace mención en la sección de métodos el método de análisis estadístico a realizar.

Los investigadores reportan varios resultados del análisis de subgrupos así como de un OR y RR ponderado, el cual afirma que existe una mayor probabilidad de desarrollar nefrotoxicidad en pacientes tratados con ABCL (n=588) en comparación con L-AMB (n=572) evidenciado por el OR 1.75 y RR 1.55. Este es el único resultado claro reportado por los autores, el cual debe ser interpretado con cautela debido al alto riesgo de sesgo que el estudio presenta en la metodología.



V. DISCUSION

La presente evaluación de tecnología sanitaria no ha encontrado evidencia científica que evalúe directamente la eficacia y seguridad del uso de Amfotericina B Complejo Lipídico (ABCL) o Amfotericina B Liposomal (L-AMB) en pacientes con diagnóstico de criptococosis meníngea (CM) y que hayan presentado eventos adversos serios al uso de Amfotericina B Deoxicolato (AMB). La guía de práctica clínica IDSA de referencia nacional e internacional, contiene recomendaciones para la población de interés de la pregunta PÍCO, sin embargo no proporcionan evidencia científica que apoye el uso de Formulaciones Lipídicas en la población de interés.

Aunque no existe evidencia directa que apoye el uso de las Formulaciones Lipídicas en pacientes con CM que han desarrollado falla renal al uso de Amfotericina Deoxicolato, la propuesta de usar las Formulaciones Lipídicas en estos pacientes surge de la evidencia que éstas tendrían menor afectación de la función renal en general. Así, la presente evaluación de tecnología ha encontrado, efectivamente, estudios que han evaluado la eficacia y seguridad de las Formulaciones Lipídicas, la cual ha sido generada en pacientes con CM sin daño renal previo en general.

Específicamente, la presente evaluación de tecnología ha encontrado que la evidencia de mejor calidad indica que en pacientes con CM sin tratamiento previo con AMB ni presencia de eventos adversos serios, la Formulación Lipídica L-AMB produce un menor porcentaje de nefrotoxicidad que AMB a dosis de 3 mg/kg/día, así como menor hipokalemia y anemia. Esta evidencia está sustentada en un ensayo clínico aleatorizado de buena calidad metodológica, el estudio de Hamill *et al.*,(2010), en una población de pacientes con CM excluyendo a pacientes que hayan sido tratados con AMB o hayan desarrollado falla renal previa. Cabe resaltar que la evidencia muestra que la eficacia de L-AMB no es superior al tratamiento con AMB, por lo que el beneficio del uso de L-AMB sobre AMB consiste en producir a menor nefrotoxicidad. Además, los resultados de este ensayo clínico son congruentes con los resultados de dos revisiones sistemáticas Cochrane; la revisión de Sloan *et al.*, (2010) evaluada en el presente dictamen, y la revisión de Botero *et al.*,(2015) (23) acerca de los efectos de AMB versus L-AMB en la función renal en pacientes con infecciones fúngica, criptococosis meníngea, histoplasmosis, neutropenia febril y trasplante de hígado. Asimismo, los resultados de Hamill *et al.*,(2010) coinciden con los ensayos clínicos referenciados en las revisiones UpToDate de Walsh *et al.*,(1999), Wingard *et al.*,(2000), y Johnson *et al.*,(2002) que describen el uso de L-AMB y ABCL en otras poblaciones de pacientes como los diagnósticos de neutropenia febril e histoplasmosis diseminada. Estos estudios reportan menores tasas de nefrotoxicidad estadísticamente significativas evidenciadas para el grupo con L-AMB evidenciado por la duplicación de niveles de creatinina sérica. Por su parte, es de notar que la evidencia que apoya el uso de ABCL en CM es aún más escasa y generada de estudios de menor rigor metodológico, lo que lo coloca en desventaja respecto al L-AMB al momento de recomendar su uso para esta patología.



Así, teniendo en cuenta esta evidencia indirecta y al no haberse encontrado estudios que evalúen directamente la eficacia y seguridad de ABCL o L-AMB en pacientes con CM que presentaron eventos adversos serios al tratamiento con AMB, ni de existir alternativa en el Petitorio Farmacológico de ESSALUD de tratamientos en este tipo de pacientes, se acude a la opinión de expertos. Así, en la reunión realizada con los médicos especialistas en infectología (Dr. Luis Hercilla Vázquez, Dr. Carlos Revollé Robles, Dra. Ysabel Chavez Santillán, y Dr. Yetmani Choque Sota), éstos opinaron que es importante tomar en cuenta que el desarrollo de la nefrotoxicidad por la administración continua del medicamento AMB puede llevar al paciente a la condición de falla renal con necesidad de terapia sustitutiva, una condición que deteriora su calidad de vida considerablemente al requerir mayor tiempo de hospitalización entre otras condiciones. Por esta razón, los especialistas infectólogos consideraron que el uso de Formulaciones Lipídicas como ABCL o L-AMB constituiría la única alternativa terapéutica disponible en el mercado peruano para los pacientes con CM que hayan presentado eventos adversos serios por el medicamento AMB.

Con todo lo expuesto, la justificación de ofrecer un tratamiento alternativo al AMB para pacientes que presenten eventos adversos serios a este tratamiento, se basa en la evidencia indirecta presentada por un ensayo clínico de buena calidad metodológica y la opinión de expertos en infectología, lo cual sustenta que el uso de la Formulación Lipídica, L-AMB es menos nefrotóxica que su similar AMB en pacientes con CM.



VI. CONCLUSIONES

- En la presente evaluación de tecnología sanitaria no se ha encontrado evidencia directa que muestre que las Formulaciones Lipídicas de Amfotericina B ofrecen beneficios para los pacientes con diagnóstico de criptococosis meníngea (CM) que hayan presentado eventos adversos serios al uso de Amfotericina B Deoxicolato (AMB). Sin embargo, se ha identificado evidencia indirecta proveniente de un ensayo clínico aleatorizado que evalúa la seguridad y eficacia de Amfotericina B liposomal (L-AMB) en pacientes con CM que no han presentado eventos adversos serios al tratamiento con AMB para los desenlaces secundarios clínicamente relevantes en la pregunta PICO.
- Los pacientes de la población de interés de la presente evaluación, han sido tratados previamente con la terapia estándar con AMB, habiendo desarrollado eventos adversos serios como nefrotoxicidad debido al medicamento AMB. Así, debido a que el desarrollo de nefrotoxicidad puede llevar al paciente a requerir diálisis, se requiere alternativas terapéuticas más seguras para preservar la función renal.
- Los especialistas infectólogos opinan que el uso de Formulaciones Lipídicas constituiría la única alternativa terapéutica disponible para los pacientes con diagnóstico de CM que hayan presentado eventos adversos serios al uso de AMB.
- Dos Formulaciones Lipídicas existen en el mercado peruano, ABCL y L-AMB. De éstas, la formulación L-AMB tiene mayor evidencia respecto a su eficacia y a la preservación de la función renal a dosis de 3mg/kg/día comparada al AMB en pacientes con CM en general. La formulación ABCL tiene escasa evidencia y de muy baja calidad respecto a su eficacia y seguridad en CM.
- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluaciones de Tecnologías en Salud e Investigación - IETSI, aprueba por el periodo de un año a partir de la fecha de publicación del presente Dictamen Preliminar el uso de Amfotericina B liposomal, para el manejo de los pacientes con diagnóstico de criptococosis meníngea y que hayan presentado eventos adversos serios al uso de Amfotericina B Deoxicolato, según lo establecido en el Anexo 1.
- Dado que la evidencia que respalda este uso de Amfotericina B liposomal es aún limitada, se establece que el efecto de Amfotericina B liposomal se evaluará con los datos de los pacientes que lo hayan recibido por el periodo de vigencia de este Dictamen, para determinar el impacto de su uso en los desenlaces de



interés de este Dictamen. Esta información será tomada en cuenta en la reevaluación de este medicamento para efectos de un nuevo dictamen al terminar la vigencia del presente Dictamen Preliminar.



VII. RECOMENDACIONES

Luego de usado el medicamento se debe reportar al Comité Farmacoterapéutico correspondiente y al IETSI, por cada paciente, tres informes con el Anexo N° 07 de la Directiva N° 002-IETSI-ESSALUD. El primer informe debe ser remitido a las dos semanas de iniciar el medicamento, el segundo informe de seguimiento a las 4 semanas, y el tercer informe de seguimiento será emitido a las 12 semanas.

Desenlaces Clínicos Primarios

- Evaluación de valores de la creatinina sérica al inicio, a las 72 horas y al final del tratamiento con Amfotericina B liposomal (L-AMB).
- Negativización de cultivo de LCR a las 2 semanas de iniciado con el L-AMB
- Negativización del cultivo LCR a las 4 semanas en aquellos pacientes en los que se continuó el tratamiento pasadas las 2 semanas. Sobrevida desde el momento de inicio de tratamiento con AMB.
- Sobrevida desde el inicio de tratamiento con L-AMB a las 4 y a las 12 semanas.



VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cox, Gary M, Perfect, John R and Barlett, John G. UpToDate. *Treatment of Cryptococcus neoformans meningoenkephalitis in HIV-infected patients*. [Online] Marzo 23, 2015. [Cited: Diciembre 5, 2015.] <http://www.uptodate.com/contents/treatment-of-cryptococcus-neoformans-meningoenkephalitis-and-disseminated-infection-in-hiv-seronegative-patients>.
2. Abassi, Mahsa, Boulware, David R and Rhein, Joshua. Cryptococcal Meningitis: Diagnosis and Management Update. *Current Tropical medicine reports*. 2015, Vol. 2, 2.
3. Cox, Gary, Perfect, John R and Kauffman, Carol. UpToDate. *Clinical manifestations and diagnosis of Cryptococcus neoformans meningoenkephalitis in HIV seronegative patients*. [Online] Abril 6, 2015. [Cited: Diciembre 2, 2015.] <http://www.uptodate.com/contents/Clinical-manifestations-and-diagnosis-of-cryptococcus-neoformans-meningoenkephalitis-in-hiv-seronegative-patients>.
4. Perfect, John R, et al. IDSA Guidelines: Clinical Practice Guidelines for the Management of Cryptococcal Disease: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases*. 2010, Vol. 50, pp. 291-322.
5. Goldman, L and Ausiello, D. *Tratado de Medicina Interna*. 23. s.l. : Elsevier, 2007. pp. 2333-9.
6. Leenders, Alexander, et al. Liposomal amphotericin B (AmBisome) compared with amphotericin B both followed by oral fluconazole in the treatment of AIDS-associated cryptococcal meningitis. *AIDS*. 1997, Vol. 11, pp. 1463-1471.
7. Hamill, Richard J. Amphotericin B Formulations: A Comparative Review of Efficacy and Toxicity. *Drugs*. 2013, Vol. 73, pp. 919-934.
8. Sloan, Derek, et al. Treatment of acute cryptococcal meningitis in HIV infected adults, with an emphasis on resource-limited settings. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2008, 4.
9. Mayanja-Kizza, H, et al. Combination therapy with fluconazole and flucytosine for cryptococcal meningitis in Ugandan patients with AIDS. *Clinical Infectious Diseases*. 1998, Vol. 26, pp. 1362-1366.
10. Brouwer, A E, et al. Combination antifungal therapies for HIV-associated cryptococcal meningitis: a randomised trial. *Lancet*. 2004, Vol. 363, pp. 1764-1767.
11. van der Horst, C M, et al. Treatment of cryptococcal meningitis associated with the acquired immunodeficiency syndrome. *The New England Journal of Medicine*. 1997, Vol. 337, pp. 15-21.
12. Bicanic, T, et al. High-Dose Amphotericin B with Flucytosine for the Treatment of Cryptococcal Meningitis in HIV-Infected Patients: A Randomized Trial. *Clinical Infectious Diseases*. 2008, Vol. 47, pp. 123-130.
13. Sharkey, Patricia, et al. Amphotericin B Lipid Complex Compared with Amphotericin B in the Treatment of Cryptococcal Meningitis in Patients with AIDS. *Clinical Infectious Diseases*. 1996, Vol. 22, pp. 315-21.

14. Hamill, Richard, et al. Comparison of 2 Doses of Liposomal Amphotericin B and Conventional Amphotericin B Deoxycholate for Treatment of AIDS-Associated Acute Cryptococcal Meningitis: A Randomized, Double-Blind Clinical Trial of Efficacy and Safety. *Clinical Infectious Diseases*. 2010, Vol. 51, 2.
15. Drew, Richard S and Kauffmann, Carol. UpToDate. *Pharmacology of Amphotericin B*. [Online] Abril 21, 2015. [Cited: Diciembre 7, 2015.] <http://www.uptodate.com/contents/pharmacology-of-amphotericin-b>.
16. Mistro, S, et al. Does lipid emulsion reduce amphotericin B nephrotoxicity? A systematic review and meta-analysis. *Clinical Infectious Diseases*. 2012, Vol. 54, 12.
17. Johnson, P C, et al. Safety and efficacy of liposomal amphotericin B compared with conventional amphotericin B for induction therapy of histoplasmosis in patients with AIDS. *Annals of Internal Medicine*. 2002, Vol. 37, 2.
18. Walsh, T J, et al. Liposomal amphotericin B for empirical therapy in patients with persistent fever and neutropenia. National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group. *New England Journal of Medicine*. 1999, Vol. 340, 10.
19. Wingard, J R, et al. A randomized, double-blind comparative trial evaluating the safety of liposomal amphotericin B versus amphotericin B lipid complex in the empirical treatment of febrile neutropenia. L Amph/ABLC Collaborative Study Group. *Clinical Infectious Disease*. 2000, Vol. 31, 5.
20. Pappas, Peter, et al. Guías de práctica clínica para el manejo de la candidiasis: actualización del 2009, de la Sociedad de Enfermedades Infecciosas de America. *Clinical Infectious Diseases*. 2008, Vol. 48, pp. T1-T35.
21. Alexander, Barbara D and Wingard, John R. Study of Renal Safety in Amphotericin B Lipid Complex-Treated Patients. *Clinical Infectious Diseases*. 2005, Vol. 40, pp. S414-21.
22. Safdar, Amar, et al. Drug-Induced Nephrotoxicity Caused by Amphotericin B Lipid Complex and Liposomal Amphotericin B. *Medicine*. 2010, Vol. 89, 4.
23. Botero Aguirre, J P and Restrepo Hamid, A M. Amphotericin B deoxycholate versus liposomal amphotericin B: effects on kidney function (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2015, 11.



IX. ANEXOS

ANEXO N° 1: Condiciones de Uso

La persona a ser considerada para recibir el esquema de Amfotericina B liposomal a dosis de 3-4mg/kg/día, debe cumplir con los siguientes criterios clínicos (estos criterios deben ser acreditados por el médico tratante al momento de solicitar la aprobación del medicamento al Comité Farmacoterapéutico correspondiente en cada paciente específico, o en el Anexo N° 07-IETSI-ESSALUD-2015, según corresponda):

Diagnóstico / condición de salud	<ul style="list-style-type: none">- Paciente con diagnóstico de criptococosis meníngea que haya presentado eventos adversos serios (nefrotoxicidad, hipokalemia severa refractaria al tratamiento médico o anemia severa refractaria a terapia transfusional) secundario al uso de Amfotericina B Deoxicolato
Grupo Etario	<ul style="list-style-type: none">- Sin restricciones
Condición clínica del paciente para ser apto de recibir el medicamento	<ul style="list-style-type: none">- Si la solicitud es por nefrotoxicidad, el paciente debe cumplir las siguientes condiciones:<ul style="list-style-type: none">o Presenta un incremento en 2.0 veces el valor de la creatinina sérica en referencia a sus valores basales y además ha alcanzado un nivel igual o mayor a 1.5 mg/dLo No está en hemodiálisis previo al tratamiento con Amfotericina B Deoxicolato- Si la solicitud es por hipokalemia severa refractaria al tratamiento médico, el paciente debe cumplir las siguientes condiciones:<ul style="list-style-type: none">o Potasio sérico menor a valores de 2.5mEq/Lo Presenta alteraciones electrocardiográficas, íleo paralítico o rabdomiolisis secundarias a hipokalemia severa.o Evidencia laboratorial o clínica documentada de resistencia a reposición adecuada de potasio por más de 24 horas.- Si la solicitud es por anemia severa refractaria a terapia transfusional, el paciente debe cumplir las siguientes condiciones:<ul style="list-style-type: none">o Hemoglobina menor a 8.0 g/dL



	<ul style="list-style-type: none"> o Evidencia laboratorial o clínica documentada que el paciente no mejora a la terapia transfusional
<p>Presentar la siguiente información ADICIONAL debidamente documentada en el expediente del paciente de la solicitud del medicamento.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Valores sérico de potasio al inicio y al final de tratamiento con AMB - Valores de hemoglobina al inicio y al final de tratamiento con AMB - Evaluación de valores de creatinina sérica al inicio y al final de tratamiento con AMB - Hoja amarilla de reacciones adversas
<p>Presentar la siguiente información debidamente documentada al término de la administración del tratamiento y al seguimiento con el Anexo 07 de la Directiva 002-IETSI-ESALUD-2015.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Evaluación de valores de la creatinina sérica, potasio y hemoglobina al inicio, a las 72 horas y al final del tratamiento con Amfotericina B liposomal (L-AMB). - Negativización de cultivo de LCR a las 2 semanas de iniciado con el L-AMB - Negativización del cultivo LCR a las 4 semanas en aquellos pacientes en los que se continuó el tratamiento pasadas las 2 semanas. - Sobrevida desde el momento de inicio de tratamiento con AMB. - Sobrevida desde el inicio de tratamiento con L-AMB a las 4 y a las 12 semanas.

