



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-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**



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

Enero, 2021



EQUIPO REDACTOR:

1. Beatriz Paulina Ayala Quintanilla - Gerente, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias – IETSI - EsSalud.
2. Verónica Victoria Peralta Aguilar - Sub Gerente, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias - IETSI - EsSalud.
3. José Alfredo Zavala Loayza - Director, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias - IETSI - EsSalud.
4. Laura Melissa Mori Llontop – Equipo Técnico Evaluador, Subdirección de Evaluación de Productos farmacéuticos y otras Tecnologías Sanitarias - IETSI - EsSalud.
5. Paola Andrea Rivera Ramírez – Equipo Técnico Evaluador, Subdirección de Evaluación de Productos farmacéuticos y otras Tecnologías Sanitarias - IETSI - EsSalud.



REVISOR CLÍNICO



- Gabriel Vidal Domínguez – Médico Internista, Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren – EsSalud.

CONFLICTO DE INTERÉS

El revisor clínico y los miembros del equipo redactor manifiestan no tener conflicto de interés de tipo financiero respecto al producto farmacéutico evaluado.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud – EsSalud.

CITACIÓN

IETSI-EsSalud. 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. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 005-DETS-IETSI-2021. Lima, Perú. 2021.

LISTA DE SIGLAS Y ACRÓNIMOS

ATS	Del inglés, <i>American Thoracic Society</i>
CDC	Del inglés, <i>Centers for Disease Control and Prevention</i>
DIGEMID	Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas del Perú
D-AMB	Amfotericina B deoxicolato
EA	Eventos adversos
ECA	Ensayo clínico aleatorizado
EMA	Del inglés, <i>European Medicines Agency</i>
EsSalud	Seguro Social de Salud
ETS	Evaluación de tecnología sanitaria
FDA	Del inglés, <i>Food & Drug Administration</i>
GPC	Guía de práctica clínica
HD	Histoplasmosis Diseminada
IETSI	Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación
IDSA	Del inglés, <i>Infectious Diseases Society of America</i>
L-AMB	Amfotericina B liposomal
MA	Meta-análisis
NIH	Del inglés, <i>National Institutes of Health</i>
OMS	Organización Mundial de la Salud
PICO	Paciente, Intervención, Comparación, Resultado
RR	Riesgo relativo
RS	Revisión sistemática
TARV	Terapia anti-retroviral
VIH	Virus de inmunodeficiencia humana



CONTENIDO

I.	RESUMEN EJECUTIVO	5
II.	INTRODUCCIÓN	9
	A. ANTECEDENTES.....	9
	B. ASPECTOS GENERALES	10
	C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS: AMFOTERICINA B LIPOSOMAL.....	12
III.	METODOLOGÍA.....	16
	A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA	16
	B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA.....	16
	C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD Y SELECCIÓN DE ESTUDIOS	17
IV.	RESULTADOS.....	18
	A. SINOPSIS DE LOS RESULTADOS DE LA BÚSQUEDA.....	19
	B. DESCRIPCIÓN DE LA EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA.....	22
	i. Guías de práctica clínica.....	22
	ii. Ensayos clínicos.....	29
V.	DISCUSIÓN	33
VI.	CONCLUSIONES.....	36
VII.	RECOMENDACIONES	38
VIII.	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	39
IX.	ANEXO.....	43
	ANEXO N° 1: Condiciones de uso	43
X.	MATERIAL SUPLEMENTARIO.....	45



I. RESUMEN EJECUTIVO

- La histoplasmosis es una enfermedad fúngica endémica en determinadas regiones de América del Norte y Sur. Uno de los países comprometidos con histoplasmosis endémica es Estados Unidos, donde existe una incidencia acumulada entre 3.4 a 6.1 casos por 100,000 habitantes. Aunque el Perú tiene zonas endémicas de histoplasmosis, no se tiene certeza de la prevalencia de la enfermedad (solo reportes nacionales tipos series de caso). Tampoco se tiene una aproximación de casos atendidos por EsSalud. El grado de respuesta inmune del paciente es muy importante para el desarrollo de la histoplasmosis. Los pacientes inmunosuprimidos son propensos a desarrollar la infección diseminada.
- Es necesario contextualizar la histoplasmosis diseminada (HD) dentro de las características de la propia enfermedad. La HD pertenece al grupo de las micosis profundas, es una enfermedad de baja prevalencia, catalogada como olvidada por la Organización Mundial de la Salud (OMS), de difícil diagnóstico y manejo, donde la enfermedad puede comprometer en gran medida el estado general de los pacientes. Afecta a pacientes con inmunosupresión como infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), tratamiento anti-neoplásico, trasplantados, entre otros. La HD puede clasificarse en: leve, moderada o severa; dependiendo del compromiso clínico del paciente.
- El manejo del paciente con HD posee dos etapas. Primero es el manejo de la fase de inducción donde se recomienda utilizar amfotericina B (deoxicolato o liposomal) durante 1 a 2 semanas. Segundo es el manejo de la fase de consolidación donde se recomienda utilizar itraconazol durante 12 meses (itraconazol se encuentra dentro del Petitorio Farmacológico de EsSalud). No se tienen evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS) previas del IETSI que evalúen medicamentos para manejo de pacientes con HD.
- En el contexto de EsSalud, durante la fase de inducción del tratamiento de HD se utiliza la amfotericina B deoxicolato (D-AMB). Sin embargo, D-AMB posee eventos adversos (EA) como: nefrotoxicidad, anemia, alteraciones metabólicas como hipokalemia, entre otras. De presentarse algún EA, como: nefrotoxicidad, elevación de su nivel de creatinina sérica o trastornos hidroelectrolíticos como hipokalemia, se retira el fármaco y se estabiliza al paciente. Posteriormente, dependiendo de la evolución del mismo, se decide la re-inserción de la D-AMB; dado que es la única opción de tratamiento para los pacientes con HD. Ante esta situación, los especialistas sugieren la necesidad de una ETS que evalúe el uso de amfotericina B liposomal (L-AMB) en la fase de inducción del tratamiento de pacientes adultos



con diagnóstico de HD y EA serios a D-AMB. Considerando la opinión de los especialistas y/o las recomendaciones de guías de práctica clínica (GPC) es que se consideraron como comparadores adecuados a D-AMB e itraconazol.



- El objetivo del presente dictamen preliminar es evaluar la eficacia y seguridad del uso de L-AMB, en comparación con D-AMB e itraconazol, para el tratamiento (en fase de inducción) de pacientes adultos con diagnóstico de HD, con EA serio a D-AMB.
- L-AMB es un agente antifúngico que pertenece a la familia de los polienos. El mecanismo de acción de L-AMB consiste en alterar la composición de la membrana celular del hongo mediante la formación de canales transmembrana, lo que debilita y promueve la muerte del hongo.
- Luego de realizar una búsqueda de la literatura publicada hasta febrero del 2020, se identificaron tres GPC realizadas por la *Infectious Diseases Society of America* (IDSA) (2007), *American Thoracic Society* (ATS) (2011), *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC), el *National Institutes of Health* (NIH) y el *HIV Medicine Association de la Infectious Diseases Society of America* (IDSA) de los Estados Unidos (2019); y un ensayo clínico aleatorizado (ECA) de fase III de Johnson y col. (2012) que compara el uso de L-AMB y D-AMB en pacientes con infección por VIH y que tienen HD, que corresponde a un subgrupo de la población de la pregunta PICO establecida en el presente dictamen. No se encontraron estudios que comparen el uso de itraconazol versus L-AMB, como manejo de los pacientes con infección por HD.



Las tres GPC incluidas en el presente dictamen recomiendan el uso de L-AMB a dosis de 3 mg/kg/día a 5 mg/kg/día como manejo en fase de inducción, durante 1-2 semanas, de pacientes con HD moderada a severa. Estas recomendaciones se basaron en el ECA de fase III de Johnson y col. (2012) realizado en población VIH con infección por HD. Este ECA también se presenta como evidencia en el presente dictamen preliminar. De estas GPC, la única que considera la población específica de la pregunta PICO, es decir, pacientes con EA serios a D-AMB, es la GPC de IDSA que recomienda que el uso de D-AMB se reserve para aquellos casos donde el paciente presente bajo riesgo de nefrotoxicidad. En otras palabras, en el contexto planteado en la pregunta PICO, la guía de IDSA recomienda L-AMB por sobre D-AMB; mientras que las guías de la ATS y CDC, NIH e IDSA, no hacen recomendaciones específicas para esta población. Sin embargo, en la población general de pacientes con HD moderada a severa, la GPC de ATS recomienda como alternativa el uso de D-AMB, mientras que la GPC de CDC, NIH e IDSA no menciona el uso de D-AMB. Por otro lado, todas las GPC recomendaron el uso de itraconazol

en HD leve en fase de inducción, con base en el estudio de Wheat 1995 (J. Wheat et al. 1995), realizado en población VIH con infección por HD. Este último estudio no se incluyó en el presente dictamen preliminar porque no contiene la comparación de interés establecida en la pregunta PICO del presente dictamen, sino que compara D-AMB vs itraconazol.



- La evidencia principal en torno al uso de L-AMB en la fase de inducción del tratamiento de pacientes con HD proviene del ECA de fase III de Johnson y col. (2012), el cual es un estudio doble ciego, multi-céntrico, que evaluó la eficacia y seguridad del uso de L-AMB comparado con D-AMB en el manejo (fase de inducción) de pacientes con infección por VIH e HD moderada a severa. La población de estudio no corresponde exactamente a la población de interés del presente dictamen preliminar dado que los pacientes del estudio pertenecen al subgrupo de pacientes con diagnóstico de VIH. Además, estos fueron tratados por primera vez y no han utilizado D-AMB antes; por lo tanto, ninguno presentó EA serios debido a este medicamento (la cual es una característica de la población de interés del presente dictamen).



- El ECA de Johnson y col. (2012) mostró mayor respuesta clínica en los pacientes que recibieron L-AMB vs D-AMB, en ([45/51] 88 %, IC95 %: 77 a 96 % vs [14/22] 64 %, IC95 %: 42 a 83 %, p=0.014). La respuesta clínica fue definida como ausencia de fiebre durante 3 días (menos de 37.8°C de temperatura), no incremento de los signos y síntomas (sin especificar cuáles) y la resolución de al menos uno de los signos y síntomas que fueron atribuidos a la infección por HD (sin especificar cuáles) respecto al basal del paciente. No se observaron diferencias significativas respecto a la presencia de fiebre en ambos grupos con L-AMB vs D-AMB (13 % vs 36 %, p=0.08). Los pacientes que recibieron L-AMB tuvieron mejor sobrevida (1/53 [2 %] vs 3/24 [13 %] de pacientes fallecidos, p=0.04) y menor nefrotoxicidad (9 % vs 37 %; p=0.003), comparados con quienes recibieron D-AMB. Dentro de las limitaciones del estudio se identificó un potencial riesgo de sesgo de desgaste, ya que el análisis de eficacia y seguridad no se realizó en la población por intención a tratar, lo que lleva a la pérdida de la aleatorización inicial del estudio.



- Dado que el ECA de fase III fue realizado en población con infección con VIH e HD, y no en población general de pacientes con HD, no se cuenta con evidencia en pacientes que no estén infectados por VIH. Por otro lado, no encontramos estudios que incluyan a pacientes que hayan recibido amfotericina B previamente, y hayan desarrollado EA serios como nefrotoxicidad, anemia o hipokalemia.
- Para ampliar la evidencia sobre la seguridad de L-AMB, se consultó una revisión sistemática (RS) de ECA (Botero Aguirre and Restrepo Hamid 2015); la cual evaluó

la incidencia de nefrotoxicidad comparando el uso de L-AMB vs D-AMB, como tratamiento de enfermedades infecciosas (dentro de las que se incluye a la HD). La RS incluyó 12 ECA (n=2172), reportando que L-AMB tuvo un mejor perfil de seguridad en términos de menor nefrotoxicidad comparada con D-AMB (riesgo relativo (RR)=0.49, IC95 % 0.40 – 0.59).



- Así, la evidencia que respalda la decisión del IETSI se basa en los resultados del ECA de fase III que se realizó en población con VIH y con HD moderada a severa, en fase de inducción. Dicha evidencia muestra que los pacientes que reciben L-AMB comparado con D-AMB, muestran mayor supervivencia, tasa de éxito clínico y micológico, y menor nefrotoxicidad en pacientes con infección por VIH e HD. Además, la evidencia procedente de una RS de ECA con una muestra grande de pacientes con enfermedades infecciosas muestra de manera consistente que L-AMB tendría un mejor perfil de seguridad que D-AMB.
- La decisión del presente dictamen se inclina a favor del uso de L-AMB en pacientes adultos con HD moderada a severa (con o sin infección por VIH) que hayan presentado EA serios a D-AMB. Esto se sustenta en: (i) L-AMB ha demostrado ser segura en los pacientes con HD, y presenta menor nefrotoxicidad que D-AMB, (ii) L-AMB comparada con D-AMB en pacientes con infección por VIH e HD moderada a severa, ha mostrado ser eficaz para lograr una mejor respuesta clínica (iii) aunque los estudios encontrados son limitados, debe tenerse en cuenta que la HD es una enfermedad potencialmente letal, asociada con una tasa de mortalidad de aproximadamente 33 % (iv) se consideró razonable ampliar la recomendación de uso de L-AMB a pacientes sin VIH, considerando la evidencia de una RS que favorece el uso de L-AMB sobre D-AMB en términos de una menor nefrotoxicidad en pacientes con enfermedades infecciosas (incluyendo la HD).
- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluaciones Tecnológicas en Salud e Investigación – IETSI aprueba el uso de amfotericina B liposomal (L-AMB) para el manejo de pacientes adultos con HD moderada a severa, con eventos adversos serios a D-AMB, con o sin infección por VIH según lo establecido en el Anexo N° 1. Para el manejo de pacientes con HD leve, está indicado el uso de itraconazol, el cual es un medicamento que se encuentra dentro del Petitorio Farmacológico de EsSalud. La vigencia del presente dictamen preliminar es de un año a partir de la publicación. La continuación de dicha aprobación está sujeta a la evaluación de los resultados obtenidos y de nueva evidencia que pueda surgir en el tiempo.



II. INTRODUCCIÓN

A. ANTECEDENTES



El presente dictamen expone la evaluación de tecnología sanitaria de eficacia y seguridad de amfotericina B liposomal (L-AMB) en comparación con amfotericina B deoxicolato (D-AMB) e itraconazol, para el tratamiento de pacientes adultos con diagnóstico de histoplasmosis diseminada con evento adverso serio a D-AMB. Así, el Dr. Carlos Revolle Robles del Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren de la Red Prestacional Sabogal, siguiendo la **Directiva N.º 003-IETSI-ESSALUD-2016**, envía al IETSI la solicitud de uso fuera del petitorio del producto farmacéutico amfotericina B liposomal, según la siguiente pregunta PICO:

Tabla 1. Pregunta PICO inicial planteada por la Red Prestacional Sabogal

P	Paciente adulto con diagnóstico de histoplasmosis diseminada que haya presentado EA serios (nefrotoxicidad, anemia, hipokalemia severa refractaria al tratamiento médico o anemia severa refractaria a terapia transfusional) secundario al uso de amfotericina B deoxicolato.
I	Amfotericina B liposomal 250 mg cada 24 horas
C	Amfotericina B deoxicolato 50 mg cada 24 horas
O	<ul style="list-style-type: none"> - Sobrevida global - Calidad de vida - Respuesta clínica y microbiológica - Eventos adversos: nefrotoxicidad, anemia, hipokalemia - Mortalidad



Con el objetivo de hacer precisiones a la pregunta PICO del presente dictamen, se llevó a cabo una reunión técnica con el Dr. Gabriel Vidal Domínguez, médico especialista en medicina interna del Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren y representantes del equipo evaluador del IETSI. En dicha reunión se validó la pregunta PICO final, con el objetivo de responder a la solicitud respecto a la población con histoplasmosis diseminada que haya presentado EA serios al uso de D-AMB. Es por ello, que se formuló la siguiente pregunta PICO, para facilitar la búsqueda de artículos en la literatura científica.

Tabla 2. Pregunta PICO validada con especialista

P	Paciente adulto con diagnóstico de histoplasmosis diseminada que haya presentado EA serios ¹ al uso de amfotericina B deoxicolato.
I	Amfotericina B liposomal
C	Amfotericina B deoxicolato o itraconazol
O	<ul style="list-style-type: none"> - Respuesta clínica y microbiológica - Eventos adversos: nefrotoxicidad, anemia, hipokalemia - Calidad de vida - Sobrevida global-Mortalidad



En el escenario peruano, se tiene disponible D-AMB como tratamiento para pacientes con infección por histoplasmosis diseminada. Sin embargo, D-AMB posee EA serios y si alguno de estos se presenta, se descontinúa su uso. Dependiendo de la evolución del paciente, en algunos casos se considera la reinserción de D-AMB. Ante esta situación, los especialistas sugieren la necesidad de una ETS que evalúe a la L-AMB en el tratamiento de pacientes adultos con diagnóstico de HD en fase de inducción, con EA serios a D-AMB.

Así, se plantea una pregunta PICO cuyo comparador incluye a la D-AMB. Además, dado que las GPC plantean el uso de itraconazol en casos de HD leve, este también fue incluido comparador en la pregunta PICO.

B. ASPECTOS GENERALES

La histoplasmosis es una enfermedad fúngica considerada como olvidada por la Organización Mundial de la Salud (OMS)(WHO 2017). Dicha enfermedad es causada por la infección por un hongo dimórfico denominado *Histoplasma capsulatum*. La aspiración de este hongo hasta los pulmones hace que las hifas queden atrapadas en el parénquima pulmonar. Posteriormente las células de la inmunidad innata, como: neutrófilos, macrófagos y linfocitos engloban las hifas y las transportan al resto del organismo. En otras palabras, el hongo es capaz de viajar de manera intracelular a regiones del organismo donde habitualmente sería destruido por células de defensa; diseminando así la enfermedad (CDC 2019; Lawrence J. Wheat et al. 2016).

¹ EA serios o graves son aquellos que ocasionan por lo menos uno de los siguientes: (a) pone en riesgo la vida o causa la muerte del paciente, (b) es necesaria la hospitalización o prolongar la estancia hospitalaria, (c) causa la invalidez o incapacidad permanente o significativa, (d) causa perturbación, riesgo o muerte fetal, (e) provoca una anomalía congénita. (EsSalud 2019)

La histoplasmosis es endémica en la región centro-este de Estados Unidos, así como en América del Sur (CDC 2019; Lawrence J. Wheat et al. 2016). El CDC reporta una incidencia acumulada entre 3.4 y 6.1 casos de histoplasmosis por 100,000 habitantes en Estados Unidos (CDC 2019). Si bien en el Perú contamos con zonas endémicas para histoplasmosis (Sánchez-Saldaña L, Galarza C, and Cortéz Franco R 2010), no conocemos prevalencia exacta de la enfermedad en nuestro medio ya que sólo contamos con reportes nacionales tipo series de caso. Así, en el contexto de EsSalud, médicos especialistas de la Red Prestacional del Almenara – EsSalud publicaron un estudio tipo serie de casos en que cual se reportaron 27 pacientes con HD e infección por VIH diagnosticados entre 1996 y 2014 (Pérez-Lazo et al. 2017).

En el Perú existen zonas endémicas para contraer la enfermedad como la región de Tingo María denominada la “Cueva de las Lechuzas”, el Alto Huallaga, Tocache entre los departamentos de Huánuco y San Martín (Sánchez-Saldaña L, Galarza C, and Cortéz Franco R 2010). Los datos epidemiológicos de la enfermedad son escasos, debido a una baja prevalencia de la enfermedad, dificultad en el diagnóstico y cronicidad del cuadro. Al momento, no se cuentan con dictámenes previos del IETSI, donde se evalúe el uso de L-AMB en pacientes con infección por HD.

El diagnóstico de HD se realiza por métodos convencionales como el cultivo de hongos, así como por métodos moleculares que detectan anticuerpos y DNA del hongo. Sin embargo, la sensibilidad con cultivo –que es el método tradicional de diagnóstico- llega solo al 77 %, por lo que encontrar la etiología puede ser un reto para los especialistas. Actualmente, el diagnóstico se apoya en herramientas moleculares que poseen una sensibilidad de hasta un 95 %. Por lo tanto, a pesar de usar pruebas de última generación, no se llega a establecer el diagnóstico en el 100 % de los casos; incluso se postula que, en pacientes inmunosuprimidos, la comprobación microbiológica llega a ser menor, por la falta de respuesta de anticuerpos (en métodos moleculares). Es por esta razón, que el diagnóstico podría retrasarse y se agravaría el cuadro del paciente inmunosuprimido (Cáceres et al. 2019).

El grado de compromiso del paciente con histoplasmosis depende del compromiso de su sistema inmune. Por ejemplo, los pacientes inmunocompetentes con histoplasmosis no suelen presentar síntomas o los presentan de manera leve. Por lo general, no requieren medicamentos y la infección pasa inadvertida. (Oladele et al. 2018) Por el contrario, los pacientes con algún grado de inmunosupresión (i.e. cáncer, ingesta de medicamentos inmunosupresores, pacientes trasplantados, con infección por VIH), son propensos a desarrollar la infección diseminada (Johnson et al. 1988; Corti et al. 2000).



La histoplasmosis puede ser una enfermedad que se localiza en una sola región del organismo, y afectar la región orofaríngea, pulmonar, neurológica, entre otros. Los síntomas dependerán del órgano afectado por la histoplasmosis. (Lawrence J. Wheat et al. 2016) Habitualmente, los pacientes con histoplasmosis diseminada (HD) presentan compromiso pulmonar (con placa de tórax con un patrón de infiltrado retículo-nodular de manera difusa), exámenes de laboratorio como antígeno para histoplasma positivo presente en orina, suero o líquido cefalorraquídeo (LCR); el cultivo positivo de hongos en sangre, médula ósea o LCR; aspirado de médula ósea o biopsia de glándula suprarrenal positivos (Azar and Hage 2017). Dentro de los síntomas que suelen estar presentes en pacientes con histoplasmosis diseminada se encuentra fiebre, cansancio, pérdida de peso, y hepatoesplenomegalia (CDC, NIH, IDSA 2019).



Habitualmente, en los pacientes con infección por HD moderada a severa, durante la fase de inducción del tratamiento se administra D-AMB; mientras que, en aquellos pacientes con infección por HD leve, durante la fase de inducción se podría administrar itraconazol vía oral. (Lawrence J. Wheat et al. 2016; J. Wheat et al. 1995). En la literatura científica no se detallan los criterios para discernir un cuadro de HD leve, moderada o severa (Azar and Hage 2017; Hage et al. 2015). Tanto D-AMB como itraconazol se encuentran dentro del Petitorio Farmacológico de EsSalud. Debido a los EA que acarrea el uso de D-AMB en pacientes con HD, es que se postula que el uso de L-AMB podría ser beneficioso durante la fase de inducción, principalmente por disminuir las complicaciones a nivel renal. El diagnóstico de nefrotoxicidad se define como un aumento en los niveles de creatinina sérica igual o mayor al doble del valor basal del paciente (Aguirre and Hamid 2015). En el contexto de EsSalud, se realiza la reinserción de D-AMB, a pesar de haber presentado nefrotoxicidad dado que es la única alternativa de manejo en la institución.



Es por ello, que el presente dictamen tiene como objetivo evaluar la mejor evidencia disponible sobre la eficacia y seguridad del uso de L-AMB comparado con D-AMB e itraconazol, en la fase de inducción del manejo de pacientes con diagnóstico de HD y con EA serios por el uso a D-AMB.



C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS: AMFOTERICINA B LIPOSOMAL (L-AMB)

Amfotericina B liposomal (L-AMB) es un agente antifúngico que pertenece a la familia de los polienos. L-AMB actúa uniéndose al ergosterol; interrumpiendo la síntesis y alterando la composición de la membrana celular del hongo. L-AMB también promueve la formación de canales transmembrana, lo que produce una salida continua de iones intracelulares,

debilitando al hongo y promoviendo la muerte celular (FDA, Food and Drug Administration 1997; Stone et al. 2016).

La *Food and Drug Administration* (FDA) y *European Medicines Agency* (EMA) aprobaron el uso de L-AMB (AmBisome, Compañía Astellas Pharma US Inc.) para el tratamiento de pacientes con micosis profundas². La FDA lo aprobó el 11 de agosto de 1997 (FDA, Food and Drug Administration 1997). La L-AMB se comercializa en Europa desde inicios de 1990, cuando era comercializada por NeXstar antes que Gilead Sciences (actual) (Jensen 2017).



De acuerdo con la información de etiqueta de la FDA, L-AMB está indicado para el tratamiento empírico de micosis en pacientes neutropénicos febriles; micosis sistémicas o profundas, i.e. aspergilosis o candidiasis invasivas; criptococosis diseminadas; así como en el manejo de pacientes con infecciones fúngicas que sean refractarias al uso de amfotericina B deoxicolato, pacientes que no toleren la administración de amfotericina B deoxicolato, o en aquellos pacientes que presenten insuficiencia renal (FDA, Food and Drug Administration 1997). Por lo tanto, la HD es una micosis profunda que puede ser tratada con L-AMB, según la etiqueta de la FDA.



En el Perú, la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas del Perú (DIGEMID) autorizó el uso de L-AMB hasta el 29 de octubre del 2023, con número de registro sanitario EE06393, y bajo el nombre comercial Ambisome® 50 mg, polvo para solución para perfusión, comercializado por *Biotoscana Farma de Perú S.A.C.* para el tratamiento de pacientes adultos con micosis profundas (DIGEMID 2020).



Los EA más frecuentes son: gastrointestinales como náusea, vómitos, diarrea, dolor abdominal, estreñimiento y anorexia; a nivel renal son incremento de la creatinina sérica y de nitrógeno ureico sérico; a nivel metabólico, encontramos hipokalemia, hipomagnesemia, hipocalcemia; a nivel hematológico encontramos anemia, leucopenia, trombocitopenia (FDA, Food and Drug Administration 1997).

Según el sistema SAP de EsSalud, el costo de adquisición de L-AMB por vial de 50 mg/10mL es de aproximadamente S/ 418.00. Por otro lado, el precio de amfotericina B deoxicolato por vial de 50 mg es de S/ 21.35³.

² Dentro de las micosis profundas encontramos al *Cryptococcus neoformans*, *Aspergillus spp.*, *Candida spp.*, *Pneumocystis jirovecii*, incluido el *Histoplasma capsulatum*.

³ Precios más recientes registrados en el sistema SAP de EsSalud.

Considerando las dosis de amfotericina B deoxicolato y liposomal para un adulto de 70 kg de peso tenemos los siguientes costos de tratamiento:

Tabla 3. Costo del tratamiento durante la fase de inducción de HD para un paciente de 70Kg de peso (durante 1 y 2 semanas)

Medicamento	Costo por unidad	Dosis	Dosis según el peso del paciente (70Kg)	Cantidad de unidades al día	Costo del tratamiento para 3 días	Costo del tratamiento para 1 semana	Costo del tratamiento para 2 semanas
Amfotericina B liposomal (L-AMB) / 50 mg/10mL ampolla	S/ 418.00	3mg/kg /día	210 mg/día	5	---	S/ 14 630.00	S/ 29,260.00
		5mg/kg /día	350 mg/día	7	---	S/ 20 482.00	S/ 40,964.00
Amfotericina B deoxicolato (D-AMB) / 50 mg (polvo en frasco)	S/ 21.35	1mg/kg /día	70 mg/día	2	---	S/ 298.90	S/ 597.80
Itraconazol 200 mg tableta	S/ 0.418	200 mg 3 veces al día durante 3 días	600 mg/día	3	S/ 3.762	---	---

Dado que la fase de inducción del tratamiento dura 2 semanas y la dosis de L-AMB varía entre 3 y 5mg/kg/día (Limper et al. 2011; CDC, NIH, IDSA 2019), el costo del tratamiento en la fase de inducción por paciente ascendería entre S/ 29 260.00 y S/ 40 964.00. En contraste, la dosis de D-AMB en la fase de inducción es 1 mg/kg/día (Limper et al. 2011); por lo tanto, el costo de tratamiento en la fase de inducción por paciente ascendería a S/ 597.80. Al comparar los precios de ambos esquemas, observamos una gran diferencia en costos. El esquema que contiene L-AMB posee un costo que varía entre 48 a 68 veces el costo de D-AMB. Por otro lado, el uso de itraconazol como tratamiento en la fase de inducción (3 días de duración) tiene un costo de S/ 3.762. (L. Joseph Wheat et al. 2007).

D-AMB está indicado en el manejo inicial de pacientes con micosis profundas progresivas, que son potencialmente mortales. Dentro de las indicaciones de interés para el presente dictamen, la histoplasmosis se encuentra dentro de las indicaciones de uso de D-AMB. Dentro de los EA más importantes de D-AMB se encuentra la disminución de la función

renal acompañada de alteraciones como: hipokalemia, anemia normocítica normocrómica. Las alteraciones renales mejoran cuando se suspende la infusión de D-AMB. En algunos casos, las alteraciones renales son permanentes; sobre todo si se exceden los 5g de D-AMB. (FDA, Food and Drug Administration 1992)

Finalmente, itraconazol se usa en pacientes con histoplasmosis diseminada (inmunocomprometidos o no). El EA más importante con el uso de itraconazol es la hepatotoxicidad; la cual podría desencadenar una falla hepática e incluso la muerte del paciente. Por lo general, el cuadro de hepatotoxicidad se desarrolla dentro de la primera semana de uso. De presentarse tal evento, el medicamento debe suspenderse y no se recomienda el reinicio de itraconazol, a menos que el beneficio de reinstalar la terapia sea claro, por sobre los riesgos. Otros EA importantes de itraconazol son hipokalemia, diarrea, edema, hipertensión, fiebre, cistitis, infecciones urinarias. No se menciona la anemia, ni la nefrotoxicidad (FDA, Food and Drug Administration 2012).



III. METODOLOGÍA

A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA



Para la elaboración del presente dictamen, se realizó una búsqueda bibliográfica sistemática y jerárquica de la literatura con respecto a la eficacia y seguridad de L-AMB, comparado con D-AMB e itraconazol, en pacientes adultos con diagnóstico de HD y evento adverso serio a D-AMB. Se inició la búsqueda mediante la revisión de la información del producto farmacéutico en la FDA, EMA y DIGEMID en el Perú.



Se llevó a cabo una búsqueda sistemática en las principales bases de datos bibliográficas, tales como PubMed, Cochrane Library, LILACS. Asimismo, se realizó una búsqueda manual en las páginas web de los grupos dedicados a la investigación y educación en salud que elaboran guías de práctica clínica: *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*, *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)*, *Scottish Medicines Consortium (SMC)*, *Haute Autorité de Santé (HAS)*, *Institute for Clinical and Economic Review (ICER)*, *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)*, *Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONECIT)* y el Ministerio de Salud del Perú (MINSa). Así como en el repositorio de la Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas (BRISA). Además, se realizó una búsqueda de las guías de las principales sociedades o instituciones especializadas en infectología; tales como: la *Infectious Diseases Society of America (IDSA)*; las *Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in Adults and Adolescents with HIV* que son recomendaciones del *Centers for Disease Control and Prevention (CDC)*, *the National Institutes of Health (NIH)* y de la *American Thoracic Society (ATS)*. Por último, se revisó la página web www.clinicaltrials.gov en busca de ensayos clínicos en desarrollo o cuyos resultados aún no hayan sido publicados y que ayuden a responder a la pregunta PICO del presente dictamen, con el objetivo de disminuir el sesgo de publicación.



B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA

Para la búsqueda sistemática de la literatura, se utilizaron términos relacionados a la población de interés y la intervención. De esta manera, se emplearon los términos MeSH⁴, términos generales y términos de lenguaje libre.

⁴ Los términos MeSH (Medical Subject Headings, son las siglas en inglés) o “encabezados de tópicos médicos” corresponde a un tesoro incluido en Medline, contiene los descriptores que se utilizan en dicha base de datos. Dicho vocabulario controlado pertenece a la Librería Nacional de Medicina (NLM, son las siglas en inglés), permite buscar de manera exacta el tópico de interés. Es una herramienta fundamental en la búsqueda de artículos publicados.

Los términos se combinaron con operadores booleanos en todas las bases de datos donde se realizó la búsqueda de artículos científicos. Las estrategias de búsqueda y el número de registros obtenidos en cada base de datos se encuentran en las Tablas 1, 2, 3 y 4 del Material Suplementario.

C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD Y SELECCIÓN DE ESTUDIOS

La evidencia fue seleccionada siguiendo el orden jerárquico de la pirámide de la evidencia de Haynes (Dicenso, Bayley, and Haynes 2009). Se incluyeron guías de práctica clínica (GPC) cuyas recomendaciones contaran con un sistema de gradación del nivel de evidencia y grado de recomendación, evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS), revisiones sistemáticas (RS) con meta-análisis (MA), y ensayos clínicos aleatorizados (ECA) de fase III. Se incluyó la evidencia publicada en idioma español, inglés, y portugués.

Se excluyeron los estudios de tipo: series de casos, reportes de caso, cartas al editor, comentarios, editoriales, resúmenes de congresos y estudios *in vitro*.

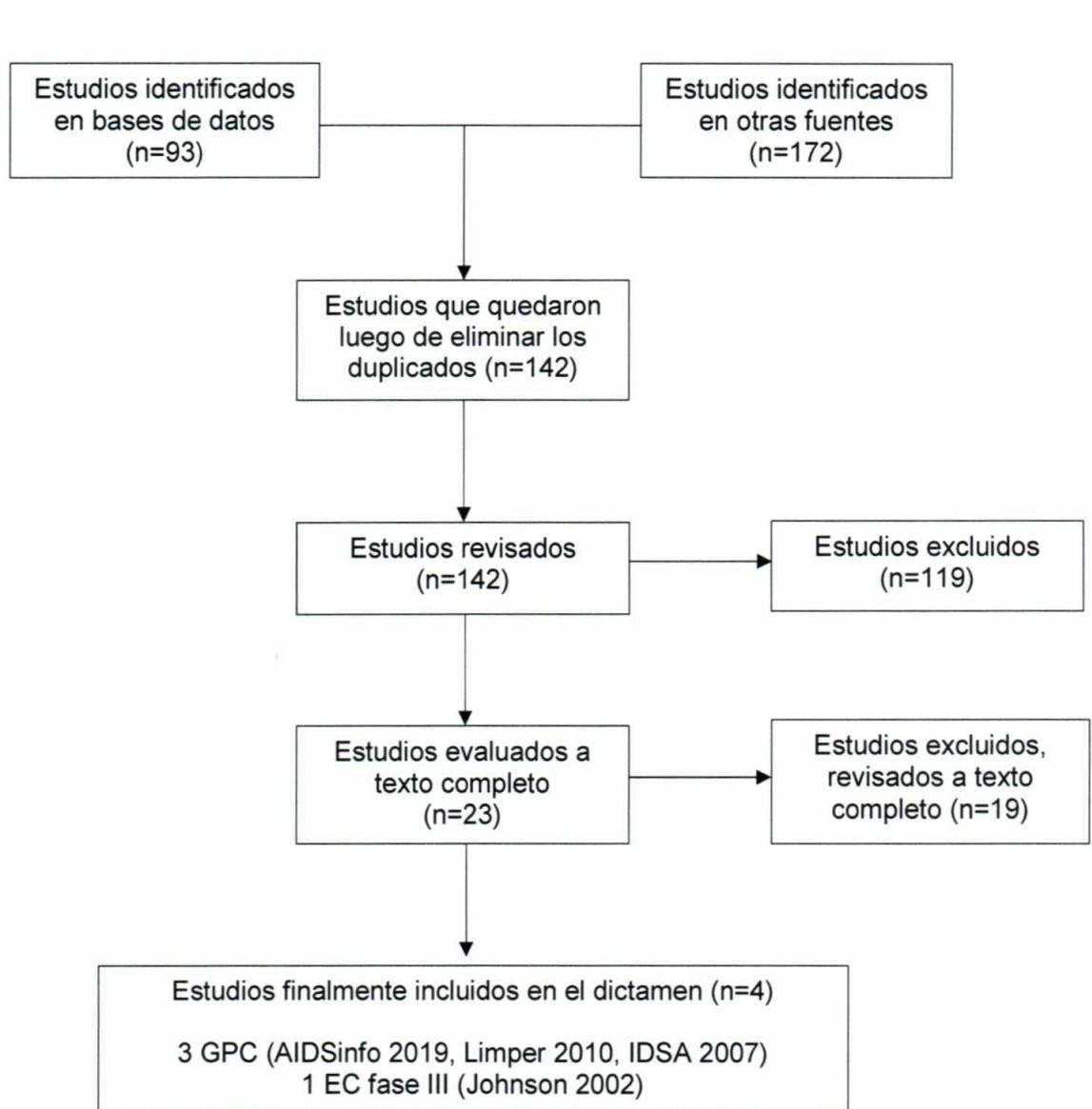
La selección de los estudios fue llevada a cabo en dos fases. La primera fase fue realizada por dos evaluadores de manera independiente y consistió en la revisión de los títulos y los resúmenes a través del aplicativo web Rayyan (<https://rayyan.qcri.org>) (Ouzzani et al. 2016), que permitió preseleccionar los estudios a incluir y/o los que requerían más información para decidir. La segunda fase fue realizada por un evaluador y consistió en la revisión de los criterios de elegibilidad empleando el texto completo de los estudios que fueron preseleccionados (Figura 1).

Finalmente, con la estrategia de búsqueda diseñada para *PubMed*, se generaron alertas semanales vía correo electrónico con el objetivo de identificar estudios publicados luego del 13 de enero del 2020.



IV. RESULTADOS

Figura N° 1: Flujograma de selección de bibliografía encontrada (Moher et al. 2009)



GPC: Guías de práctica clínica; ETS: evaluación de tecnología sanitaria; EC: ensayo clínico.

A. SINOPSIS DE LOS RESULTADOS DE LA BÚSQUEDA

De acuerdo con la pregunta PICO, se llevó a cabo una búsqueda de evidencia científica relacionada al uso de L-AMB comparado con D-AMB o itraconazol, en el tratamiento de pacientes adultos con diagnóstico de HD y evento adverso a D-AMB. En la presente sinopsis se describe la evidencia disponible según el tipo de publicación, siguiendo lo indicado en los criterios de elegibilidad (GPC, ETS, RS, MA y EC).



Guías de práctica clínica

Publicaciones incluidas en la evaluación de la evidencia

- Wheat y col. (2007) - Clinical practice guidelines for the management of patients with histoplasmosis: 2007 update by the Infectious Diseases Society of America. (L. Joseph Wheat et al. 2007).
- Limper y col. (2010) - An Official American Thoracic Society Statement: Treatment of Fungal Infections in Adult Pulmonary and Critical Care Patients. (Limper et al. 2011).
- CDC, NIH, IDSA (2019) - Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in Adults and Adolescents with HIV. (CDC, NIH, IDSA 2019).



Publicaciones No incluidas en la evaluación de la evidencia

- Canadian Pediatric Society (2010) - Antifungal agents for the treatment of systemic fungal infections in children. (Allen, UD 2010).

No se incluyó; dado que la GPC no incluye a población adulta, sino pediátrica.

Evaluaciones de tecnologías sanitarias⁵

Para el presente documento no se encontró evaluaciones de tecnologías sanitarias.

⁵ Se realizó una búsqueda en los documentos elaborados por las agencias internacionales de evaluación de tecnologías sanitarias como NICE, CADTH, SMC, ICER, CONECIT e IQWiG. Sin embargo, en ella no se encontró evidencia de la intervención de interés.

Publicaciones No incluidas en la evaluación de la evidencia



- Centro Colaborador do sus. Avaliação de Tecnologias & Excelência em Saúde. (CCATTES) (2012) Parecer Técnico-Científico. Formulações de Amfotericina B para o tratamento de infecções fúngicas em pacientes com HIV/AIDS. (CCATTES 2012)⁶

No se incluyó; dado que es una ETS de costo-efectividad, además que el comparador usado no corresponde al de la pregunta PICO de interés del presente dictamen.

Revisiones sistemáticas y Meta-análisis

Para el presente documento no se encontró RS o MA.

Publicaciones No incluidas en la evaluación de la evidencia



- Botero Aguirre y col. (2015) - Amphotericin B deoxycholate versus liposomal amphotericin B: effects on kidney function. (Aguirre and Hamid 2015)
- Steimbach y col. (2017) - Efficacy and safety of amphotericin B lipid-based formulations-A systematic review and meta-analysis. (Steimbach et al. 2017)

Ambas RS fueron excluidas porque solo incluyeron un EC que correspondía a una sub-población de la pregunta PICO de interés del presente dictamen (Johnson et al. 2002). Este EC será descrito detalladamente en la sección de EC.



Ensayos clínicos

Publicaciones incluidas en la evaluación de la evidencia

- Johnson y col. (2002) - Safety and efficacy of liposomal amphotericin B compared with conventional amphotericin B for induction therapy of histoplasmosis in patients with AIDS. (Johnson et al. 2002)

⁶ Esta ETS fue encontrada en BRISA (Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas).

Ensayos clínicos en curso o no publicados

Tras la búsqueda en la página web www.clinicaltrials.gov se identificaron los siguientes ensayos clínicos:

- Ensayo clínico no publicado NCT00002159 Itraconazol vs amfotericina B liposomal, fase 3, en pacientes con infección por VIH, con histoplasmosis y blastomycosis. Patrocinador Janssen, LP. Fecha estimada de término de estudio: Junio 2005



B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA

Existe una limitación común en cuanto a la evidencia que se presenta en GPC, ETC, RS y ECA. Debido a que la HD es una enfermedad poco prevalente, de difícil diagnóstico, donde la enfermedad por lo general es grave y compromete en gran medida el estado general de los pacientes, afecta en su mayoría a los pacientes con inmunosupresión como infección por VIH, pacientes con cáncer, trasplantados, entre otros. Ante ello, es esperable que los niveles de evidencia de los estudios publicados no lleguen a ser muy altos. Es difícil que una enfermedad infecciosa catalogada como olvidada por la Organización Mundial de la Salud, tenga varios ensayos clínicos de fase III. Ante esta situación, es que se ha incluido la mejor evidencia posible teniendo en cuenta a las características de la HD.

i. Guías de práctica clínica

Wheat y col. (2007) - Clinical practice guidelines for the management of patients with histoplasmosis: 2007 update by the Infectious Diseases Society of America. (L. Joseph Wheat et al. 2007)

La GPC de la *Infectious Diseases Society of America* (IDSA) para el diagnóstico y tratamiento de pacientes con histoplasmosis, fue elaborada por un comité de expertos americanos. El objetivo de la GPC fue actualizar las recomendaciones de manejo de pacientes con histoplasmosis presentes en la GPC publicada previamente en 2010. Para ello, los autores de la guía realizaron la búsqueda en PubMed desde el año 1999, hasta julio del 2006. Los términos de búsqueda utilizados fueron "histoplasmosis" e "histoplasma". Los artículos incluidos estaban en idioma inglés. Para emitir recomendaciones se basaron en ensayos clínicos, así como en estudios pre-clínicos.

Esta GPC incluyó ECA y ensayos clínicos de etiqueta abierta. También incluyeron estudios serie de casos retrospectivos, estudios in-vitro, estudios en animales, y estudios de revisión (decidieron incluirlos debido a la escasa evidencia existente). Las recomendaciones de esta guía fueron formuladas usando el sistema de gradación de la evidencia de la *Infectious Diseases Society of America* (IDSA) y del *United States Public Health Service* (USPHS)⁷ ("The Periodic Health Examination. Canadian Task Force on the Periodic Health Examination" 1979). Las recomendaciones están dirigidas a pacientes con infección por VIH; la cual es un subgrupo de la población de interés del presente dictamen.

⁷ Fuerza de la recomendación: A= buena evidencia que apoya el uso de la tecnología, B= moderada evidencia que apoya el uso de la tecnología, C= pobre evidencia que apoya el uso de la tecnología. La calidad de la evidencia: Grado I: evidencia proviene de al menos uno o más ECA, II; evidencia proviene de uno o más ensayos clínicos bien diseñados, sin aleatorización, estudio caso-control, de cohorte, III: opinión de expertos, experiencia clínica, estudios descriptivos, reporte de expertos.

El procedimiento para la elaboración de las recomendaciones se encuentra descrito en la guía, mencionan que se formó un panel de expertos en el manejo de histoplasmosis, y que se actualizaron las recomendaciones de la guía publicada en 1999. Los autores de la GPC tuvieron reuniones por teleconferencia donde se discutieron los hallazgos y se prepararon las recomendaciones finales. Dicho documento tuvo una revisión por pares externos sin especificar los revisores, y finalmente obtuvo la aprobación de la *Standards and Practice Guidelines Committee* (SPGC) de la IDSA. Se establece que la GPC será actualizada en periodos anuales cuando el comité directivo lo determine. Indican que cuando sea necesario, la nueva guía revisada tendrá aprobación por la *Standards and Practice Guidelines Committee* (SPGC) de la IDSA.



Recomendaciones

Las recomendaciones emitidas por la GPC toman en cuenta el beneficio para el paciente; así como de los efectos secundarios que podrían producirse con el uso de L-AMB. Con respecto a la información de interés para responder a la pregunta PICO del presente dictamen, la GPC recomienda L-AMB para los pacientes con infección por VIH e HD moderada-severa a severa⁸, durante 1 a 2 semanas a dosis de 3 mg/kg/día (fase de inducción), seguidos de itraconazol vía oral a dosis de 200 mg cada 8 horas por 3 días y después 200 mg cada 12 horas por un año (fase de consolidación) (fuerza de recomendación A, calidad de la evidencia I). Esta recomendación se basa en el EC de Johnson y col. (2002) (Johnson et al. 2002), el que será analizado más adelante en este dictamen. La guía señala que en caso de nefrotoxicidad puede cambiarse el tratamiento de D-AMB a L-AMB, siempre que se presente nefrotoxicidad secundaria al uso de D-AMB. Esta sugerencia se basaría en que, dado el pobre pronóstico del paciente con HD severa, amerita recibir L-AMB, cuando ya presentó nefrotoxicidad a D-AMB.



Esta GPC también recomienda que D-AMB (dosis de 0.7 a 1 mg/kg/día) es una alternativa de tratamiento para los pacientes con HD e infección por VIH que no tengan acceso a L-AMB, en quienes tengan un bajo riesgo de nefrotoxicidad (fuerza de recomendación A, calidad de la evidencia III). Esta recomendación también se basa en el estudio de Johnson et al. 2002 que se detalla más adelante.



De la misma manera, la GPC recomienda a pacientes con HD leve a moderada el uso de itraconazol 200 mg 3 veces al día durante 3 días (fase de inducción), seguido de itraconazol 200 mg 2 veces al día durante un año (fase de consolidación) (fuerza de recomendación A, calidad de la evidencia II). Esta recomendación se basa en el estudio de Wheat y col. de 1995. (J. Wheat et al. 1995), que tuvo como población de estudio a pacientes con infección

⁸ Histoplasmosis severa: es la que se acompaña de insuficiencia respiratoria, hipoxemia, puede acompañarse de infiltrados difusos en la placa de tórax, compromiso del sistema nervioso central, falla renal secundaria a falla multi-orgánica.

por VIH e HD. Para el presente dictamen, solo tomaremos en cuenta lo utilizado en la fase de inducción.



Finalmente, esta GPC también recomienda el dosaje de los niveles séricos de itraconazol para asegurar que el paciente se encuentra en rango terapéutico de la droga (fuerza de recomendación B, calidad de la evidencia III).

Análisis crítico

Siguiendo el dominio 3 (rigor metodológico en la elaboración de la GPC), del instrumento AGREE II (AGREE Next Steps Consortium 2009), se identificaron las siguientes limitaciones metodológicas: la información proviene de estudios tipo series de caso, pequeños ensayos clínicos y de reportes de caso; no se especificó como fue la revisión por pares de las recomendaciones finales; no se definen los conceptos de HD leve, moderada o severa. Con respecto a los conflictos de intereses, algunos autores de la guía declararon tener conflicto de interés con la compañía farmacéutica que produce L-AMB.

En conclusión, la IDSA recomienda el uso de L-AMB para pacientes con infección por VIH e HD moderada a severa. Además, recomienda que D-AMB se reserve para los casos en que la población tenga un bajo riesgo de nefrotoxicidad y, en caso de presentarse nefrotoxicidad por uso de D-AMB, se puede cambiar a L-AMB. Esta sugerencia se basaría en que dado el pobre pronóstico del paciente con HD severa, amerita recibir L-AMB, cuando ya presentó nefrotoxicidad a D-AMB (no fuerza de recomendación, ni calidad de la evidencia). Esta GPC también recomienda el uso de itraconazol para la fase de inducción de pacientes con infección por VIH e HD leve, así como el monitoreo de la concentración sérica de itraconazol. Por otro lado, las limitaciones identificadas (la escasa evidencia disponible para la elaboración de la GPC [solo un estudio evaluó L-AMB], la población del estudio incluido en la GPC corresponde a un subgrupo de la población de interés del presente dictamen y el conflicto de interés de algunos autores de la GPC) nos obligan a tomar estas recomendaciones con sumo cuidado; teniendo en cuenta el contexto en el cual fueron formuladas.

Limper y col. (2011) - An Official American Thoracic Society Statement: Treatment of Fungal Infections in Adult Pulmonary and Critical Care Patients. (Limper et al. 2011)

Esta GPC de la *American Thoracic Society* (ATS) fue elaborada por un comité de expertos americanos en histoplasmosis basándose en evidencia científica. El objetivo del comité fue generar una guía de manejo clínico y terapéutico sobre histoplasmosis y otras micosis profundas. Los autores de la guía no colocaron el rango de años entre los cuales se hace la búsqueda sistemática de artículos científicos, tampoco indican los términos de búsqueda,

ni el diseño de los estudios incluidos en la revisión. Sólo se incluyeron estudios publicados en idioma inglés.

La gradación de las recomendaciones se realizó según la escala de la *U.S. Preventive Services Task Force*⁹. Los autores de la GPC señalaron explícitamente que no se basaron en el sistema de gradación de evidencia GRADE. Las recomendaciones expuestas en la guía responden de manera parcial a la pregunta PICO, dado que fueron emitidas hacia la población con infecciones fúngicas en adultos en estado crítico, y con compromiso pulmonar. Dentro de las infecciones fúngicas que producen estado grave o crítico se incluyen las micosis profundas, como la HD.

Recomendaciones

Sobre las recomendaciones de interés para responder a la pregunta PICO del presente dictamen, esta GPC divide las recomendaciones para dos poblaciones: a) HD severa en pacientes inmunocompetentes y b) HD para pacientes inmunosuprimidos (sin precisar su severidad).

La recomendación para los pacientes inmunosuprimidos con infección por HD severa es la administración de D-AMB a dosis de 0.7 a 1 mg/kg/día, hasta una dosis acumulada de 2 gramos. Mencionan que también se puede utilizar L-AMB a dosis de 3 a 5 mg/kg/día (fuerza de recomendación A, calidad de la evidencia II). Por otro lado, los pacientes inmunocompetentes con infección por HD en fase de inducción y severamente enfermos recomiendan el uso de D-AMB a dosis de 0.7 mg/kg/día o una amfotericina B de formulación lipídica a dosis de 5 mg/kg/día (una de las formulaciones lipídicas de amfotericina B, es la L-AMB). No indican cual es la evidencia que respalda esta recomendación.

Respecto a los pacientes con infección por VIH, la GPC recomienda el uso de L-AMB porque mejora la sobrevivencia de los pacientes (fuerza de recomendación B, calidad de la evidencia I). Esta recomendación se basa en el estudio de Johnson y col. (2002), que se describirá con mayor detalle más adelante. Como información complementaria, los autores de la GPC mencionan que, en el estudio de Johnson y col., los pacientes que recibieron D-AMB tenían enfermedad más severa que aquellos que recibieron L-AMB. Por tanto, dan a entender que los resultados podrían estar sesgados.

⁹ Fuerza de la recomendación de las GPC: A= evidencia fuerte a favor de la recomendación, B= evidencia moderada a favor de la recomendación, C= pobre evidencia que respalda el uso de la recomendación o se encuentra en contra, D= moderada evidencia que respalda el uso de la recomendación o se encuentra en contra, E= buena evidencia para una recomendación en contra. La calidad de la evidencia: Grado I: evidencia proviene de al menos uno o más ECA, Grado II: la evidencia proviene de al menos un ensayo clínico sin aleatorización, múltiples series de caso, o de resultados de estudios no controlados con resultados fuera de lo normal, Grado III: opinión de expertos, experiencia clínica, estudios descriptivos, reporte de expertos.

Sobre el uso de itraconazol, la GPC señala que su uso en casos de HD leve a moderada puede ser una opción, a dosis de 200 mg 2 veces al día por 12 meses (fuerza de recomendación A, calidad de la evidencia II). Además, indica el monitoreo de los niveles séricos de itraconazol en sangre a las 2 semanas de iniciado el tratamiento, y luego cada 3 a 6 meses dependiendo de las características clínicas del paciente. Esto con el objetivo de asegurar que los niveles son óptimos para el tratamiento de la HD. Esta recomendación se basa en el estudio de Wheat y col de 1995 (J. Wheat et al. 1995), realizada en población con infección por VIH e HD.

Análisis crítico

Siguiendo el dominio 3 (rigor metodológico en la elaboración de la GPC), del instrumento AGREE II (AGREE Next Steps Consortium 2009), se identificaron las siguientes limitaciones: No se especifica el procedimiento de la elaboración de las recomendaciones de la GPC, ni se menciona cuáles son las características de los estudios incluidos. Además, la guía abarca a varias micosis profundas y no solo a la histoplasmosis, por lo que al abarcar múltiples enfermedades no llegan a profundizar la información en cada una de ellas. Tampoco se menciona si el documento con las recomendaciones finales tuvo revisión por pares externos, ni el periodo en que se actualizará la guía (sobre todo porque esta GPC fue elaborada en 2010). Con respecto a los conflictos de intereses, algunos autores de la guía declararon tener conflicto de interés con la compañía farmacéutica que produce L-AMB.

Entre estas limitaciones, destacamos que esta GPC no muestra la evidencia que sostiene la recomendación de uso de L-AMB en pacientes con HD que son inmunocompetentes. Aparentemente, extrapolan los resultados encontrados en el estudio de Johnson y col. (realizada en población con VIH e HD), para hacer de esa recomendación una regla para población general. Por otro lado, los autores de la guía hacen una crítica al estudio de Johnson y col., dado que mencionan que el brazo del estudio que recibió D-AMB tuvo pacientes más críticamente enfermos.

En conclusión, para los pacientes de la población interés del presente dictamen, la ATS no presenta una recomendación directa, dado que no se brindan recomendaciones para los pacientes que hayan presentado algún EA a D-AMB, como la nefrotoxicidad. Sin embargo, la recomendación para el manejo de HD moderada a severa en fase de inducción incluye tanto a D-AMB como a L-AMB; tomando como sustento los estudios realizados en pacientes con infección con VIH e HD moderada a severa. En cuanto a la HD leve, la GPC establece como opción de tratamiento el uso de itraconazol vía oral a dosis de 200 mg 2 veces al día durante 12 meses, con mediciones de los niveles séricos de itraconazol. Para esta recomendación se toma como referencia, otro estudio realizado en pacientes con infección por VI e HD leve. Por tanto, los estudios en los que se basan las recomendaciones se

realizaron con población con infección por VIH; el cual es un subgrupo importante de la población de interés del presente dictamen.

CDC, NIH, IDSA (2019) - Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in Adults and Adolescents with HIV. (CDC, NIH, IDSA 2019)

Esta guía fue elaborada por el Panel de infecciones oportunistas en pacientes adultos y adolescentes con infección por VIH, que depende del *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC), el *National Institutes of Health* (NIH), y el *HIV Medicine Association de la Infectious Diseases Society of America* (IDSA) de los Estados Unidos. Dicho panel se encarga de mantener actualizada la terapéutica de pacientes con infección por VIH y sus infecciones oportunistas como la histoplasmosis. La última actualización fue realizada el 13 de setiembre del 2019. El objetivo de la guía es la prevención y el tratamiento de los pacientes con infección por VIH adolescentes y adultos, con infecciones oportunistas.

La metodología de la guía incluye una revisión sistemática de la literatura, incluyéndose estudios científicos publicados luego de revisión por pares y una actualización constante de los contenidos de la guía. La gradación de la evidencia científica se estableció mediante el *Rating system for prevention and treatment recommendations*, donde se categoriza la fuerza de la recomendación basada en el nivel de calidad de la evidencia.¹⁰ Con respecto a los conflictos de intereses, algunos autores de la guía declararon tener conflicto de interés con la compañía farmacéutica que produce L-AMB.

Recomendaciones

Dentro de las recomendaciones de la GPC que son de interés al presente dictamen se incluyen:

Para el manejo de pacientes con infección por VIH e HD *moderadamente severa a severa*, se recomienda como tratamiento de inducción preferido a la L-AMB a dosis de 3mg/kg/día durante un periodo de dos semanas como mínimo o hasta que exista mejoría clínica (recomendación A1). Esta recomendación tiene como sustento al estudio de Johnson et al., realizado en población con infección por VIH e HD. La GPC también señala que el uso de L-AMB a dosis de 3 mg/kg/día, posee mejor efectividad que D-AMB a dosis de 0.7 mg/kg/día, basándose también en el estudio de Johnson y col, del 2002 que se detalla más adelante.

¹⁰ Rating System for Prevention and Treatment Recommendations: Fuerza de recomendación: A=fuerte recomendación fuerte, B=recomendación moderada, y C=recomendación opcional. Calidad de la evidencia: I= 1 o más ECA con desenlaces clínicos o de laboratorio, II= 1 o más estudios no aleatorizados, bien diseñados, cohortes u observacionales con desenlaces clínicos a largo plazo, III= opinión de expertos.

En los casos de HD menos severa, esta GPC recomienda itraconazol 200 mg vía oral, 3 veces al día durante 3 días (fase de inducción). Luego, cambiar a itraconazol 200 mg vía oral, 2 veces al día durante 12 meses a más (recomendación AII). Esta GPC también contempla ajustar la dosis de itraconazol para evitar interacciones con la terapia anti-retroviral (TARV) usada en pacientes con infección por VIH y para controlar las concentraciones séricas de itraconazol. Esta recomendación toma en cuenta el estudio de Wheat 1995 (J. Wheat et al. 1995).

La guía no menciona que D-AMB, sea una alternativa de tratamiento en pacientes con HD. Al respecto esta GPC refiere que, según los resultados del estudio de Johnson y col. (analizado más adelante), L-AMB a dosis de 3 mg/kg/día resulta ser una intervención más efectiva que D-AMB a dosis de 0.73 mg/kg/día. Los autores de la GPC señalan que la efectividad se basa en los siguientes desenlaces: respuesta completa y en menos tiempo, menos casos fatales y menores casos de toxicidad (sin precisar el tipo de toxicidad).

Análisis crítico

El análisis de la calidad metodológica se llevó a cabo con el Dominio 3 (rigor metodológico en la elaboración de la GPC) del instrumento AGREE II (AGREE Next Steps Consortium 2009). De dicho análisis se desprende que esta GPC posee las siguientes limitaciones: la metodología se encuentra pobremente descrita, ya que no se listan los diseños de los estudios incluidos, ni la estrategia de búsqueda empleada y tampoco señalan las limitaciones metodológicas de la GPC. Por otro lado, las recomendaciones se basan en un solo estudio que evaluó a pacientes adultos con infección por VIH y por HD (Johnson y col. 2002); la cual es un subgrupo de la población de interés del presente dictamen. Dicho estudio también es usado para sustentar que L-AMB posee mayor efectividad que D-AMB. En otras palabras, la recomendación de uso de L-AMB se basa en un estudio con población con VIH e infección por HD; pero no se presenta evidencia respecto al uso de L-AMB en población con HD y sin infección por VIH. Por otro lado, la GPC no menciona a D-AMB entre sus recomendaciones y tampoco señala que tratamiento utilizar en casa se presenten EA por el uso de D-AMB. Con respecto a los conflictos de intereses, algunos autores de la guía declararon tener conflicto de interés con la compañía farmacéutica que produce L-AMB.

En conclusión, para los pacientes de la población de interés del presente dictamen, el CDC, NIH, e IDSA no presenta una recomendación directa; dado que las recomendaciones están dirigidas a la población adulta con VIH e HD, sin especificar algún tratamiento diferenciado para quienes presentaron algún EA a D-AMB (como la nefrotoxicidad). Los autores de la guía recomiendan: (i) usar L-AMB para la fase de inducción de pacientes con infección por VIH e HD moderada a severa, a dosis de 3 mg/kg/día durante 2 semanas o más, y señala que podría usarse hasta que se presente mejoría clínica, (ii) los autores de la guía

mencionan que la D-AMB posee una efectividad menor a la de L-AMB, por tanto no la incluyen dentro de las recomendaciones de manejo de pacientes con infección por VIH e HD (cualquiera sea su severidad), (iii) en pacientes con infección por VIH e HD leve, la terapia recomendada es itraconazol 200 mg 3 veces al día por 3 días (durante la fase de inducción). Los puntos (i) y (ii) se basan en el estudio de Johnson y col. del 2002, donde los autores concluyen que existe un mayor beneficio clínico utilizando L-AMB en comparación con D-AMB. El punto (iii) se basa en el estudio de Wheat y col. 1995, donde se evalúan a pacientes con infección por VIH e HD.

ii. Ensayos clínicos

Johnson y col. (2002) - Safety and efficacy of liposomal amphotericin B compared with conventional amphotericin B for induction therapy of histoplasmosis in patients with AIDS. (Johnson et al. 2002)

Ensayo clínico aleatorizado de fase III, multicéntrico, doble ciego elaborado por el *U.S. National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group* con financiamiento de Gilead Sciences, Inc (fabricante de L-AMB) y el *National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID)* de los Estados Unidos. El objetivo del estudio fue determinar la eficacia y seguridad del uso de L-AMB versus D-AMB en la fase de inducción, en pacientes con HD moderada a severa y que además tengan infección por VIH.

El estudio se llevó a cabo en 21 centros del *U.S. National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group* de los Estados Unidos. El presente estudio es considerado evidencia indirecta para términos del presente dictamen, porque solo incluye a un subgrupo de la población de interés del presente dictamen (pacientes con HD e infección por VIH).

Los criterios de inclusión fueron pacientes con HD moderada a severa y además con infección por VIH. La HD fue diagnosticada mediante cultivo, prueba de antígeno o histopatología positiva. Se excluyeron a los pacientes que tuvieron creatinina sérica más del doble del límite superior, presentaron alguna otra infección oportunista o cáncer, recibieron durante 3 o más días otros antifúngicos como ketoconazol, itraconazol, fluconazol e incluso, amfotericina B.

La asignación aleatoria de los tratamientos se realizó en una relación de 2:1 (L-AMB: D-AMB). El estudio se dividió en dos fases: inducción y consolidación. Para motivos del presente dictamen, solo tomaremos en cuenta los resultados de las primeras 2 semanas de tratamiento, que corresponden a la fase de inducción. La dosis administrada durante la fase de inducción fue de 3 mg/kg/día de L-AMB y de 0.7mg/kg de D-AMB. La duración de esta fase fue de 2 semanas. Ambos medicamentos se administraron vía endovenosa, cada



infusión tuvo una duración de 2 horas. Para la primera infusión, no se administró premedicación; sin embargo, para las siguientes infusiones, podía administrarse premedicación a demanda de las necesidades del paciente. Aquellos pacientes que lograron mejorar durante la fase de inducción pasaron a la fase de consolidación durante 10 semanas. Haciendo un tiempo total de estudio de 12 semanas.

A continuación, se presentan los desenlaces de interés de la pregunta PICO. El desenlace primario del estudio fue el éxito clínico y micológico de la fase de inducción. La respuesta clínica exitosa durante la inducción fue definida como: ausencia de fiebre durante 3 días (menos de 37.8°C de temperatura), no incremento de los signos y síntomas (sin especificar cuáles) y de los valores de laboratorio que fueron alterados por la infección por HD (sin especificar cuáles), y la resolución de al menos uno de los signos y síntomas que fueron atribuidos a la infección por HD (sin especificar cuáles) respecto al basal del paciente. Los desenlaces secundarios del estudio fueron el tiempo hasta que disminuyó la fiebre, cura micológica como negativización del cultivo, disminución de los niveles de antígeno de *Histoplasma capsulatum* en orina y sangre a la segunda semana de tratamiento, nefrotoxicidad definida como incremento de creatinina sérica de más del doble del límite superior de creatinina sérica, toxicidad debida a la velocidad de infusión del medicamento.

En la metodología del estudio indicaron que el porcentaje de respuesta esperado en ambas terapias se estimó en 70 %, y también se estimó que los cultivos salieran positivos en un 80 % de los casos. El tamaño de muestra objetivo fue de 75 pacientes; sin embargo, los autores no explican cómo se calculó dicho tamaño de muestra.

Las diferencias entre ambos grupos (D-AMB vs L-AMB), fueron medidos mediante la prueba de Kruskal-Wallis y la prueba exacta de Fisher. Se aplicó el Mantel-Haenszel post-hoc para determinar el impacto del lugar de enrolamiento para el desenlace clínico. También se utilizó Kaplan-Meier para estimar la sobrevida y el tiempo en que disminuyó la fiebre. La comparación entre ambos grupos de tratamiento se realizó mediante la prueba log-rank.

Resultados

La población elegible inicial fue de 81 pacientes. De ellos, 55 fueron asignados al grupo L-AMB y 26 fueron asignados al grupo D-AMB. De los 55 pacientes asignados a L-AMB, 2 se retiraron antes de recibir tratamiento. De los 26 pacientes asignados al grupo D-AMB, 1 se retiró y 1 falleció antes de recibir tratamiento. Otros cuatro pacientes (dos de cada grupo) no tuvieron diagnóstico de histoplasmosis; por lo tanto, fueron excluidos. La muestra estudiada fue de 73 pacientes (51 en el grupo L-AMB y 22 en el grupo D-AMB); en otras palabras, el análisis de la eficacia no se realizó en la población por intención a tratar.

Respecto a los 73 pacientes con diagnóstico de histoplasmosis, el 88 % de los pacientes fueron varones, la mediana de edad fue de 33 años (RIQ=16-68 años) y más de la mitad de los pacientes presentó fiebre mayor a 39°C (55% en el grupo L-AMB y 59% en el grupo D-AMB). Ninguna de las características basales mostró diferencia estadísticamente significativa entre los grupos L-AMB y D-AMB (p usualmente mayores que 0.2). Sin embargo, se observó que el grupo L-AMB podría tener mayor cantidad de pacientes con cuadros menos severos; tal como lo sugiere la mayor proporción de pacientes con puntaje de desempeño de Karnofsky <70 (59% vs 41%, p = 0.08) y menor proporción de pacientes con función hepática anormal (27% vs 45%, p = 0.07).

Respuesta clínica en la fase de inducción

La respuesta clínica exitosa fue más frecuente entre los pacientes que recibieron L-AMB (45/51, 88 %, IC95 %: 77 % a 96 %) que entre los que recibieron D-AMB (14/22, 64 %, IC95 %: 42 % a 83 %). Esta diferencia fue estadísticamente significativa (p=0.014). Al día 14, la prueba log-rank no mostró diferencia estadísticamente significativa en cuanto a la probabilidad de tener fiebre (13 % con L-AMB y 36 % con D-AMB, p=0.09).

Eventos adversos

Se presentó nefrotoxicidad en el 9 % (5/53) de pacientes que recibieron L-AMB y en el 37 % (9/24) de pacientes que recibieron D-AMB. Esta diferencia fue estadísticamente significativa (p=0.003). Se discontinuó el tratamiento en 1 paciente que recibió L-AMB vs en 2 pacientes que recibieron D-AMB (p=0.19) por presentar nefrotoxicidad. No se reportaron EA como anemia e hipokalemia dentro del periodo de inducción.

Calidad de vida

No se evaluó la calidad de vida.

Mortalidad

A las dos semanas de tratamiento de inducción, en el brazo que recibió L-AMB falleció un paciente (1/53, 2 %) debido a una infección bacteriana causada por *Staphylococcus aureus*. En el grupo que recibió D-AMB, fallecieron 3 pacientes debido a la progresión de la HD (3/24, 13 %). Esta diferencia fue estadísticamente significativa (p = 0.04).

Análisis crítico

El presente estudio presenta limitaciones que afectan tanto la validez interna, como la validez externa para responder a la pregunta PICO de interés del presente dictamen.

Respecto a la validez interna, los autores señalan que el análisis es por intención a tratar; es decir, los pacientes son evaluados según el grupo al cual fueron asignados



aleatoriamente. Sin embargo, de los 81 pacientes que participaron de la asignación aleatoria, solo 73 fueron incluidos en el estudio. Esta reducción del 10% en el tamaño puede parecer pequeña, pero dado el pequeño tamaño de muestra, el impacto en los resultados puede ser importante. Adicionalmente, el grupo que recibió D-AMB mostró mayor proporción de pacientes con mayor severidad. Aunque esta diferencia no fue estadísticamente significativa, debe tomarse en cuenta que el pequeño tamaño de muestra aumenta la probabilidad de cometer error tipo II (no rechaza la hipótesis nula de no diferencia, cuando realmente si hay diferencia). En consecuencia, los resultados deben tomarse con sumo cuidado. No se detectó riesgo de sesgo de detección o realización, dada la naturaleza doble ciego del estudio. Tampoco se detectó sesgo de notificación en los desenlaces de interés. Finalmente, debemos tener en cuenta que el estudio fue financiado por el fabricante de L-AMB; lo cual introduce riesgo de sesgo en los resultados.

Respecto a la validez externa, este es un ensayo clínico que evalúa solo a un subgrupo (población con infección por VIH) de la población de interés del presente dictamen (población con HD). Además, dado que se excluyeron a los pacientes que recibieron amfotericina B (entre otros medicamentos) por 3 o más días y a los pacientes con nivel de creatinina mayor al doble del límite superior del rango normal, es improbable que se incluyera a la población de interés del presente dictamen (pacientes con EA a D-AMB). Por lo tanto, se debe tener presente que en los pacientes inmunocompetentes, las diferencias observadas podrían variar.

Con los resultados reportados y las limitaciones descritas para este ECA, no podemos afirmar con certeza que el tratamiento con L-AMB sea más eficaz y/o seguro que el tratamiento con D-AMB, para la población de interés del presente dictamen (pacientes adultos con HD y EA serio a D-AMB).



V. DISCUSIÓN

El presente dictamen tiene como objetivo evaluar la eficacia y seguridad de L-AMB, comparado con D-AMB e itraconazol, en el tratamiento de pacientes adultos con diagnóstico de HD y EA serio a D-AMB durante la fase de inducción. Los desenlaces de interés fueron la respuesta clínica y micológica, los eventos adversos como nefrotoxicidad, anemia, hipokalemia, la calidad de vida, y la sobrevida global (mortalidad). La búsqueda sistemática de evidencia científica permitió identificar tres GPC elaboradas por la IDSA (L. Joseph Wheat et al. 2007), la ATS (Limper et al. 2011) y CDC/NIH/IDSA (CDC, NIH, IDSA 2019); y un ECA de fase III (Johnson et al. 2002).

Con relación a las GPC, las tres recomendaron el uso de L-AMB (dosis entre 3 mg/kg/día y 5 mg/kg/día) para el manejo de pacientes con HD moderada a severa, en fase de inducción durante un periodo de 1 a 2 semanas. Las recomendaciones de las GPC de la IDSA y de CDC/NIH/IDSA están dirigidas a pacientes con infección por VIH; mientras que las de ATS están dirigidas a la población general. Todas estas recomendaciones sobre el uso de L-AMB se basaron en un único estudio: un ECA de fase III que evaluó a 73 pacientes con infección por VIH e HD (Johnson et al. 2002). Por otro lado, solo dos GPC (IDSA y ATS) hacen referencia a los casos de nefrotoxicidad. La GPC de la IDSA menciona que D-AMB debe reservarse para los pacientes con bajo riesgo de nefrotoxicidad y la GPC de la ATS contempla el uso de L-AMB en pacientes adultos con HD que desarrollaron nefrotoxicidad a D-AMB (tengan o no VIH).

Por otro lado, las tres GPC también recomiendan el uso de itraconazol para pacientes con HD leve, a dosis de 200 mg 3 veces al día, durante 3 días; así como el monitoreo de las concentraciones séricas de itraconazol. La evidencia que sustentó esta recomendación se encuentra presente en el estudio de Wheat y col. de 1995. En cuanto a las recomendaciones para utilizar D-AMB, solo la guía de la IDSA especifica que podría utilizarse de pacientes con bajo riesgo de nefrotoxicidad. Las guías de la ATS y CDC/NIH/IDSA no hacen recomendaciones específicas para la población que presente EA (e.g. nefrotoxicidad) por uso previo de D-AMB. Por otro lado, para los pacientes con HD moderada a severa, la ATS considera D-AMB como alternativa de tratamiento; mientras que CDC/NIH/IDSA no menciona a D-AMB entre sus recomendaciones.

Sobre el ECA de fase III publicado por Johnson y col. en el 2002, los resultados reportados sugieren que L-AMB produciría mejor respuesta clínica, menos eventos adversos y menor mortalidad que D-AMB; sin embargo, las limitaciones del ECA afectan su validez interna y su validez externa para la población de interés del presente dictamen. Respecto a la validez externa, este ECA tuvo como objetivo evaluar la eficacia y seguridad de L-AMB, en comparación con D-AMB, en pacientes adultos con HD e infección por VIH. Adicionalmente,



durante la selección de participantes, se excluyeron a los pacientes con signos de falla renal (valores de creatinina sérica incrementados) y que hayan usado otros tratamientos durante 3 o más días. Estas características contrastan con la población de interés del presente dictamen; quienes son pacientes con HD (con o sin infección por VIH) y con EA serio a D-AMB. Estas diferencias nos obligan a ser cuidadosos al extrapolar los resultados observados en el ECA a la población de interés del presente dictamen.



Respecto a la validez interna del ECA de Johnson y col., de los 81 pacientes que participaron de la asignación aleatoria, solo analizaron los datos de 73 pacientes. Debido a esta diferencia entre el número de sujetos asignados aleatoriamente y el número de sujetos analizados, los análisis ya no pueden ser considerados como intención a tratar; perdiéndose todas las fortalezas de este tipo de análisis. Adicionalmente, debido al pequeño tamaño de muestra, esta reducción del número de participantes podría tener impacto sobre los resultados reportados. Aunque las diferencias de los desenlaces de severidad en la medición basal fueron no estadísticamente significativas (lo cual podría deberse al pequeño tamaño de muestra), se observó que el grupo que recibió D-AMB tendía a tener mayor proporción de pacientes con mayor severidad. Estas diferencias también podrían afectar los resultados reportados. Estas limitaciones introducen riesgo de sesgo de selección; por lo tanto, los resultados observados deben interpretarse con suma precaución. Finalmente, debemos tener en cuenta que el estudio fue financiado por el fabricante de L-AMB; lo cual también introduce riesgo de sesgo en los resultados.



Debido a las limitaciones descritas en el único ECA identificado y con el objetivo de mejorar la comprensión del perfil de seguridad de la L-AMB, se consultó una revisión sistemática que evaluó el EA de nefrotoxicidad comparando el uso de L-AMB vs D-AMB, como tratamiento de enfermedades infecciosas en general (dentro de las que se incluye a la HD) (Botero Aguirre and Restrepo Hamid 2015). Dicha RS incluyó 12 ECA con 2172 pacientes; reportando que L-AMB tuvo menor incidencia de nefrotoxicidad que D-AMB (RR=0.49, IC95 % 0.40 – 0.59). La evidencia analizada fue calificada por los autores de la revisión sistemática como de moderada calidad ($\oplus\oplus\oplus$), según la escala de GRADE. Este resultado coincide con lo reportado en el ECA de Johnson et al.; lo cual genera confianza en que el perfil de seguridad (en lo referente a la nefrotoxicidad) de L-AMB sería mejor que el de D-AMB.



En resumen, a la fecha no se cuenta con evidencia científica que compare directamente la eficacia y seguridad de L-AMB versus D-AMB o itraconazol, en pacientes con HD (con o sin infección por VIH) y EA serios por el uso de D-AMB. Dada la baja incidencia HD, es de esperarse que existan pocos ensayos clínicos de fase III o que estos tengan pequeño tamaño de muestra. Por otro lado, la evidencia indirecta proveniente del único ECA disponible (Johnson et al. 2002) reporta que L-AMB sería más eficaz y seguro que D-AMB

en pacientes con HD e infección por VIH; sin embargo, este ECA presenta limitaciones que afectan su validez interna y validez externa. Por lo tanto, los resultados reportados sobre la eficacia y seguridad comparativa de L-AMB con D-AMB deben tomarse con suma precaución y la posible extrapolación de los resultados a la población de interés del presente dictamen debe analizarse con cuidado. Una RS que comparó el perfil de seguridad de L-AMB versus D-AMB, en pacientes con diferentes infecciones (HD, entre ellas), mostró que la incidencia de nefrotoxicidad con L-AMB es menor que con D-AMB. Esto confiere mayor confianza en los resultados relacionados a la seguridad de uso de L-AMB. Aun así, es importante reiterar que toda esta evidencia es indirecta; dado que contemplan poblaciones diferentes a la población de interés del presente dictamen. Por otro lado, todas las GPC incluidas en el presente dictamen recomiendan el uso de L-AMB en pacientes con HD moderada o severa; incluso la GPC de la ATS (Limper et al. 2011), basándose en el ECA de Johnson et al., recomienda que, en pacientes adultos con HD que desarrollaron nefrotoxicidad a D-AMB, el tratamiento puede cambiarse a L-AMB. Finalmente, las tres GPC recomiendan que en los cuadros de HD leve, el tratamiento de elección para la fase de inducción es itraconazol 200 mg 3 veces por día durante 3 días.

Por todo lo expuesto, la evidencia disponible hasta la fecha no es posible afirmar con certeza que L-AMB es más eficaz y seguro que D-AMB o itraconazol en pacientes adultos con HD y EA serios a D-AMB. Sin embargo, la evidencia indirecta sobre la incidencia de nefrotoxicidad sugiere que L-AMB sería más segura que D-AMB en este desenlace. Si, además, se tiene en cuenta que la población de interés del presente dictamen ya ha presentado EA serios ante el uso de D-AMB, L-AMB podría considerarse como una alternativa de tratamiento para esta población. Así, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación — IETSI, aprueba el uso de L-AMB como tratamiento para la fase de inducción en pacientes adultos con HD moderada o severa y con EA serio después de usar D-AMB. Por otro lado, los pacientes adultos con HD leve deberán recibir itraconazol.



VI. CONCLUSIONES

- En la presente evaluación de tecnología sanitaria se evaluó la evidencia disponible con relación a la eficacia y seguridad de L-AMB, comparada con D-AMB e itraconazol, para el tratamiento (fase de inducción) de pacientes adultos con diagnóstico de HD, con EA serio a D-AMB.
- Se identificaron tres GPC realizadas por la IDSA en 2007, la ATS en 2011 y CDC/NIH/IDSA en 2019 que brindaron recomendaciones sobre el tratamiento de pacientes con HD; y un ECA de fase III de (Johnson et al. 2012) que compara el uso de L-AMB y D-AMB en pacientes con HD e infección por VIH. No se encontraron estudios que comparen L-AMB versus itraconazol, como manejo de los pacientes con HD.
- Respecto a las GPC, las tres recomendaron el uso de L-AMB (dosis entre 3 mg/kg/día y 5 mg/kg/día) para el manejo de pacientes con HD moderada a severa, en fase de inducción durante un periodo de 1 a 2 semanas. La GPC de la IDSA menciona que D-AMB debe reservarse para los pacientes con bajo riesgo de nefrotoxicidad y la GPC de la ATS contempla el uso de L-AMB en pacientes adultos con HD que desarrollaron nefrotoxicidad a D-AMB (tengan o no VIH).
- Las tres GPC también recomiendan el uso de itraconazol para pacientes con HD leve, a dosis de 200 mg 3 veces al día, durante 3 días; así como el monitoreo de las concentraciones séricas de itraconazol.
- Respecto al ECA de fase III de Johnson et al., los resultados reportados sugieren que L-AMB produciría mejor respuesta clínica, menos eventos adversos y menor mortalidad que D-AMB; sin embargo, las limitaciones del ECA afectan tanto la validez interna como la validez externa al momento de extrapolarse a la población de interés del presente dictamen.
- La evidencia disponible hasta la fecha es escasa y no permite afirmar con certeza que L-AMB es más eficaz y seguro que D-AMB o itraconazol en pacientes adultos con HD y EA serios a D-AMB. Sin embargo, la evidencia indirecta sobre la incidencia de nefrotoxicidad sugiere que L-AMB sería más segura que D-AMB en este desenlace. Si, además, se tiene en cuenta que la población de interés del presente dictamen ya ha presentado EA serios ante el uso de D-AMB, L-AMB podría considerarse como una alternativa de tratamiento para esta población.



- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación — IETSI, aprueba el uso de L-AMB como tratamiento para la fase de inducción en pacientes adultos con HD moderada-severa y con EA serio después de usar D-AMB, según lo establecido en el Anexo N° 1. Para el manejo de pacientes con HD leve, las GPC revisadas en el presente dictamen indican el uso de itraconazol, el cual es un medicamento que se encuentra dentro del Petitorio Farmacológico de EsSalud. La vigencia del presente dictamen preliminar es de un año a partir de la publicación. La continuación de dicha aprobación está sujeta a la evaluación de los resultados obtenidos y de nueva evidencia que pueda surgir en el tiempo.



VII. RECOMENDACIONES

Luego de utilizar el producto farmacéutico L-AMB los médicos tratantes deben de llevar un registro sistemático de los resultados clínicos y reportar estos resultados al Comité Farmacoterapéutico correspondiente y al IETSI, según lo especificado en la Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016. Cada informe debe incorporar la siguiente información:

Los desenlaces clínicos a reportar por paciente (según Anexo N° 1) son:

1. Cambio en valores de creatinina sérica desde inicio del tratamiento con L-AMD.
2. Resultado de cultivo para histoplasmosis.
3. Informe de sospecha de reacciones adversas con L-AMD.
4. Resultado de exámenes de funcionamiento del órgano afectado por la histoplasmosis.
5. Informe del estado de salud y evolución clínica del paciente.



VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AGREE Next Steps Consortium. 2009. "El Instrumento AGREE II Versión Electrónica." <http://www.agreetrust.org>.



Aguirre, Juan Pablo Botero, and Alejandra Maria Restrepo Hamid. 2015. "Amphotericin B Deoxycholate versus Liposomal Amphotericin B: Effects on Kidney Function." *Cochrane Database of Systematic Reviews*, no. 11. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010481.pub2>.

Allen, UD. 2010. "Canadian Paediatric Society - Antifungal Agents for the Treatment of Systemic Fungal Infections in Children | Canadian Paediatric Society" 15(9):603-8. <https://www.cps.ca/en/documents/position/antifungal-agents-fungal-infections>.

Almeida, Marcos de Abreu, Fernando Almeida-Silva, Allan Jefferson Guimarães, Rodrigo Almeida-Paes, and Rosely Maria Zancopé-Oliveira. 2019. "The Occurrence of Histoplasmosis in Brazil: A Systematic Review." *International Journal of Infectious Diseases* 86 (September): 147–56. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2019.07.009>.



Azar, Marwan M., and Chadi A. Hage. 2017. "Clinical Perspectives in the Diagnosis and Management of Histoplasmosis." *Clinics in Chest Medicine* 38 (3): 403–15. <https://doi.org/10.1016/j.ccm.2017.04.004>.

Baddley, John W., Ishwara R. Sankara, J. Martin Rodriguez, Peter G. Pappas, and Wickliffe J. Many. 2008. "Histoplasmosis in HIV-Infected Patients in a Southern Regional Medical Center: Poor Prognosis in the Era of Highly Active Antiretroviral Therapy." *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease* 62 (2): 151–56. <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2008.05.006>.



Botero Aguirre, Juan Pablo, and Alejandra Maria Restrepo Hamid. 2015. "Amphotericin B Deoxycholate versus Liposomal Amphotericin B: Effects on Kidney Function." Edited by Cochrane Kidney and Transplant Group. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, November. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010481.pub2>.

Caceres, Diego H., Martha Knuth, Gordana Derado, and Mark D. Lindsley. 2019. "Diagnosis of Progressive Disseminated Histoplasmosis in Advanced HIV: A Meta-Analysis of Assay Analytical Performance." *Journal of Fungi (Basel, Switzerland)* 5 (3). <https://doi.org/10.3390/jof5030076>.

CDC. 2019. "Histoplasmosis." <https://www.cdc.gov/fungal/diseases/histoplasmosis/index.html>.

CDC, NIH, IDSA. 2019. "Panel on Opportunistic Infections in Adults and Adolescents with HIV. Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in Adults and Adolescents with HIV: Recommendations from the Centers for Disease Control and Prevention, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. Histoplasmosis Chapter," O1–8.

Corti, Marcelo E., Carlos A. Cendoya, Isabel Soto, Patricia Esquivel, Norberto Trione, Maria F. Villafane, Kathy M. Corbera, Silvia Helou, and Ricardo Negroni. 2000. "Disseminated Histoplasmosis and AIDS: Clinical Aspects and Diagnostic Methods for Early Detection." *AIDS Patient Care and STDs* 14 (3): 149–54. <https://doi.org/10.1089/108729100317939>.

Dicenso, Alba, Liz Bayley, and R. Brian Haynes. 2009. "Accessing Pre-Appraised Evidence: Fine-Tuning the 5S Model into a 6S Model." *Evidence-Based Nursing* 12 (4): 99–101. <https://doi.org/10.1136/ebn.12.4.99-b>.

DIGEMID. 2020. "Ambisome." <http://www.digemid.minsa.gob.pe/ProductosFarmaceuticos/principal/pages/Default.aspx>.

Dromer, Françoise, Caroline Elie, Olivier Lidove, Olivier Lortholary, and Vincent Peigne. 2011. "Imported Acquired Immunodeficiency Syndrome-Related Histoplasmosis in Metropolitan France: A Comparison of Pre-Highly Active Anti-Retroviral Therapy and Highly Active Anti-Retroviral Therapy Eras." *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 85 (5): 934–41. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.2011.11-0224>.

EsSalud. 2019. "Directiva Que Regula El Sistema de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia de EsSalud. Directiva Del IETSI N° 002-IETSI-ESSALUD-2019 V.01." http://www.essalud.gob.pe/ietsi/pdfs/farmacoytecn/R_S_002-IETSI-2019.pdf.

FDA, Food and Drug Administration. 1992. "Amphotericin B Deoxycolate." <https://aidsinfo.nih.gov/drugs/6/amphotericin-b/117/professional>.

FDA, Food and Drug Administration. 1997. "Ambisome Label." https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/97/050740_ambisome_toc.cfm.

FDA, Food and Drug Administration. 2012. "Itraconazole." <https://aidsinfo.nih.gov/drugs/44/itraconazole/0/patient>.

Hage, Chadi A., Marwan M. Azar, Nathan Bahr, James Loyd, and L. Joseph Wheat. 2015. "Histoplasmosis: Up-to-Date Evidence-Based Approach to Diagnosis and Management." *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine* 36 (5): 729–45. <https://doi.org/10.1055/s-0035-1562899>.

Jensen, Gerard M. 2017. "The Care and Feeding of a Commercial Liposomal Product: Liposomal Amphotericin B (AmBisome®)." *Journal of Liposome Research* 27 (3): 173–79. <https://doi.org/10.1080/08982104.2017.1380664>.

Johnson, Philip C., Nancy Khardor, Amjad F. Najjar, Faheem Butt, Peter W.A. Mansell, and George A. Sarosi. 1988. "Progressive Disseminated Histoplasmosis in Patients with Acquired Immunodeficiency Syndrome." *The American Journal of Medicine* 85 (2): 152–58. [https://doi.org/10.1016/S0002-9343\(88\)80334-6](https://doi.org/10.1016/S0002-9343(88)80334-6).

Johnson, Philip C., L. Joseph Wheat, Gretchen A. Cloud, Mitchell Goldman, Dan Lancaster, David M. Bamberger, William G. Powderly, et al. 2002. "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* 137 (2): 105–9. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-137-2-200207160-00008>.

Limper, Andrew H., Kenneth S. Knox, George A. Sarosi, Neil M. Ampel, John E. Bennett, Antonino Catanzaro, Scott F. Davies, et al. 2011. “An Official American Thoracic Society Statement: Treatment of Fungal Infections in Adult Pulmonary and Critical Care Patients.” *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 183 (1): 96–128. <https://doi.org/10.1164/rccm.2008-740ST>.

Medina, Narda, Tom Chiller, Dalia Lau-Bonilla, Blanca Samayoa, Angela Ahlquist Cleveland, Beatriz L. Gomez, Eduardo Arathoon, Monika Roy, and Christina M. Scheel. 2017. “High Mortality and Coinfection in a Prospective Cohort of Human Immunodeficiency Virus/Acquired Immune Deficiency Syndrome Patients with Histoplasmosis in Guatemala.” *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 97 (1): 42–48. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.16-0009>.

Moher, David, Alessandro Liberati, Jennifer Tetzlaff, Douglas G. Altman, and The PRISMA Group. 2009. “Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement.” *PLOS Medicine* 6 (7): e1000097. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1000097>.

Nacher, Mathieu, Antoine Adenis, Denis Blanchet, Vincent Vantilcke, Magalie Demar, Céilia Basurko, Emilie Gaubert-Maréchal, et al. 2014. “Risk Factors for Disseminated Histoplasmosis in a Cohort of HIV-Infected Patients in French Guiana.” Edited by Bodo Wanke. *PLoS Neglected Tropical Diseases* 8 (1): e2638. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0002638>.

Oladele, Rita O., Olusola O. Ayanlowo, Malcolm D. Richardson, and David W. Denning. 2018. “Histoplasmosis in Africa: An Emerging or a Neglected Disease?” *PLoS Neglected Tropical Diseases* 12 (1). <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0006046>.

Ouzzani, Mourad, Hossam Hammady, Zbys Fedorowicz, and Ahmed Elmagarmid. 2016. “Rayyan—a Web and Mobile App for Systematic Reviews.” *Systematic Reviews* 5 (1): 210. <https://doi.org/10.1186/s13643-016-0384-4>.

Pérez-Lazo, Giancarlo, Julio Maquera-Afaray, Christian R. Mejia, and Raúl Castillo. 2017. “Histoplasmosis Diseminada e Infección Por VIH: Serie de Casos En Un Hospital Peruano.” *Revista Chilena de Infectología* 34 (4): 365–69. <https://doi.org/10.4067/s0716-10182017000400365>.

Sánchez-Saldaña L, Galarza C, and Cortéz Franco R. 2010. “Infecciones Micóticas Sistémicas o Profundas: Histoplasmosis.” 20 (1). http://sisbib.unmsm.edu.pe/BVRevistas/dermatologia/v20_n2/pdf/a08v20n2.pdf.

Steimbach, Laiza M., Fernanda S. Tonin, Suzane Virtuoso, Helena H. L. Borba, Andréia C. C. Sanches, Astrid Wiens, Fernando Fernandez-Llimós, and Roberto Pontarolo. 2017. “Efficacy and Safety of Amphotericin B Lipid-Based Formulations-A Systematic Review and Meta-Analysis.” *Mycoses* 60 (3): 146–54. <https://doi.org/10.1111/myc.12585>.



Stone, Neil RH, Tihana Bicanic, Rahuman Salim, and William Hope. 2016. "Liposomal Amphotericin B (AmBisome®): A Review of the Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, Clinical Experience and Future Directions." *Drugs* 76 (4): 485–500. <https://doi.org/10.1007/s40265-016-0538-7>.



"The Periodic Health Examination. Canadian Task Force on the Periodic Health Examination." 1979. *Canadian Medical Association Journal* 121 (9): 1193–1254.

Wheat, Joseph, Richard Hafner, Ann H. Korzun, Maria Theresa Limj, Patricia Spencer, Robert A. Larsen, Frederick M. Hecht, and William Powderly. 1995. "Itraconazole Treatment of Disseminated Histoplasmosis in Patients with the Acquired Immunodeficiency Syndrome." *The American Journal of Medicine* 98 (4): 336–42. [https://doi.org/10.1016/S0002-9343\(99\)80311-8](https://doi.org/10.1016/S0002-9343(99)80311-8).

Wheat, L. J., G. Cloud, P. C. Johnson, P. Connolly, M. Goldman, A. Le Monte, D. E. Fuller, et al. 2001. "Clearance of Fungal Burden during Treatment of Disseminated Histoplasmosis with Liposomal Amphotericin B versus Itraconazole." *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 45 (8): 2354–57. <https://doi.org/10.1128/AAC.45.8.2354-2357.2001>.

Wheat, L. J., P. Connolly-Stringfield, R. Blair, K. Connolly, T. Garringer, and B. P. Katz. 1991. "Histoplasmosis Relapse in Patients with AIDS: Detection Using Histoplasma Capsulatum Variety Capsulatum Antigen Levels." *Annals of Internal Medicine* 115 (12): 936–41. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-115-12-936>.

Wheat, L. Joseph, Alison G. Freifeld, Martin B. Kleiman, John W. Baddley, David S. McKinsey, James E. Loyd, Carol A. Kauffman, and Infectious Diseases Society of America. 2007. "Clinical Practice Guidelines for the Management of Patients with Histoplasmosis: 2007 Update by the Infectious Diseases Society of America." *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America* 45 (7): 807–25. <https://doi.org/10.1086/521259>.

Wheat, Lawrence J., Marwan M. Azar, Nathan C. Bahr, Andrej Spec, Ryan F. Relich, and Chadi Hage. 2016. "Histoplasmosis." *Infectious Disease Clinics of North America* 30 (1): 207–27. <https://doi.org/10.1016/j.idc.2015.10.009>.

WHO. 2017. "Mycetoma, Chromoblastomycosis and Other Deep Mycoses." https://www.who.int/neglected_diseases/diseases/mycetoma-chromoblastomycosis-deep-mycoses/en/.



IX. ANEXO

ANEXO N° 1: Condiciones de uso

El paciente a ser considerado para recibir el esquema de amfotericina B liposomal de 3mg/kg/día a 5mg/kg/día durante 14 días, 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 adultos con histoplasmosis diseminada moderada a severa, con EA serios a amfotericina B deoxicolato.
Grupo etario	18 años o más.
Tiempo máximo que el Comité Farmacoterapéutico puede aprobar el uso del medicamento en cada paciente	Máximo 2 semanas (fase de inducción).
Condición clínica del paciente para ser apto de recibir el medicamento†	Se deben cumplir con los siguientes 2 criterios: -Pacientes con histoplasmosis diseminada moderada o severa†, con diagnóstico establecido por cultivo de hongos, ELISA o biopsia. -Pacientes que tengan EA serios§ a amfotericina B deoxicolato, según informe de evaluación del Comité de Farmacovigilancia del Hospital (previa notificación de sospecha de reacciones adversas a amfotericina B deoxicolato en hoja amarilla).
Presentar la siguiente información debidamente documentada al término de la administración del tratamiento† con el Anexo N° 07	Se debe enviar un informe al término de la administración y a los 3 meses, adjuntando la siguiente información: -Aumento en los niveles de creatinina sérica igual o mayor al doble del valor basal del paciente -Resultado de cultivo para histoplasmosis desde inicio del tratamiento con L-AMD. - Informe de sospecha de reacciones adversas con L-AMD. -Resultado de exámenes de funcionamiento del órgano afectado por la histoplasmosis. -Informe del estado de salud y evolución clínica del paciente.



Criterios para la suspensión del medicamento.	-Nefrotoxicidad. -Otros, según información de etiqueta del producto.
--	---



* El médico especialista solicitante debe pertenecer a la especialidad de Infectología o medicina interna.

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

‡ Aquellas presentaciones clínicas que son potenciales de causar secuelas orgánicas importantes o pueden ser mortales.

§ Los EA serios o graves son aquellos que ocasionan por lo menos uno de los siguientes: (a) pone en riesgo la vida o causa la muerte del paciente, (b) es necesaria la hospitalización o prolongar la estancia hospitalaria, (c) causa la invalidez o incapacidad permanente o significativa, (d) causa perturbación, riesgo o muerte fetal, (e) provoca una anomalía congénita.



X. MATERIAL SUPLEMENTARIO

Tabla 1. Estrategia de Búsqueda Bibliográfica en PubMed

Base de datos	PubMed (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/) Fecha de búsqueda: 13 de enero del 2020		Resultados
Estrategia	#1	"Histoplasma"[Mesh] OR "Histoplasmosis"[Mesh] OR histoplasma*[tiab]	8738
	#2	"liposomal amphotericin B"[Supplementary Concept] OR "liposomal amphotericin B"[tiab] OR "L-AmB"[tiab] OR "amphotericin B lipid complex"[tiab] OR Abelcet[tiab] OR "NSC-527017"[tiab] OR ambisome[tiab]	3344
	#3	#1 AND #2	86

Tabla 2. Estrategia de Búsqueda Bibliográfica en Cochrane

Base de datos	Central Cochrane (https://www.cochranelibrary.com/advanced-search) Fecha de búsqueda: 13 de enero del 2020		Resultados
Estrategia	#1	Histoplasmosis	147
	#2	Histoplasma	18
	#3	Liposomal amphotericin B	327
	#6	#1 OR #2	156
	#7	#3 AND #4	7

Tabla 3. Estrategia de Búsqueda Bibliográfica en LILACS

Base de datos	LILACS (https://pesquisa.bvsalud.org/portal/advanced/?lang=es) Fecha de búsqueda: 13 de enero del 2020		Resultados
Estrategia	#1	(tw:(histoplasmosis)) AND (tw:(liposomal amphotericin B))	89

Tabla 4. Estrategia de Búsqueda Bibliográfica en TRIPDATABASE

Base de datos	TRIPDATABASE (https://www.tripdatabase.com/#pico) Fecha de búsqueda: 13 de enero del 2020		Resultados
Estrategia	#1	histoplasmosis AND liposomal amphotericin B	83