

Anexo N° 1

FE DE ERRATAS

Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 046-SDEPFyOTS-IETSI-2016, Eficacia y seguridad de posaconazol en pacientes adultos con mucormicosis y respuesta inadecuada o eventos adversos al uso de amfotericina B.

UBICACIÓN EN EL DOCUMENTO	DICE	DEBE DECIR
Página 7, 1er reglón del segundo párrafo	Dr. Luis Gutierrez de la Red Sabogal	Dr. Luis Gutierrez, del Hospital Guillermo Almenara Irigoyen
Página 17, 1er recuadro del flujograma	Pumed-Medline	Pubmed-Medline





PERÚ

Ministerio
de Trabajo
y Promoción del Empleo

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



**DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA
N°046 –SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2016
EFICACIA Y SEGURIDAD DE POSACONAZOL EN PACIENTES ADULTOS
CON MUCORMICOSIS Y RESPUESTA INADECUADA O EVENTOS ADVERSOS
AL USO DE AMFOTERICINA B**



**SUBDIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS Y OTRAS
TECNOLOGÍAS SANITARIAS-SDEPFyOTS
DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS-DETS
INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E INVESTIGACIÓN –
IETSI
SEGURO SOCIAL DE SALUD-ESSALUD**

Julio, 2016



IETSI
INSTITUTO DE
EVALUACIÓN DE
TECNOLOGÍAS EN
SALUD E INVESTIGACIÓN

EQUIPO REDACTOR

1. Fabián Alejandro Fiestas Saldarriaga – Gerente de la Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias – IETSI-ESSALUD.
2. Yuani Román – Directora de la Dirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías – IETSI-ESSALUD.
3. Angela Uyen Cateriano – Equipo Técnico Evaluador de Tecnologías Sanitarias – IETSI-ESSALUD.
4. Carlos Revollé Robles – Médico Infectólogo, Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren
5. Luis Enrique Hercilla Vasquez – Médico Infectólogo, Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren
6. Gabriel Vidal Domínguez – Médico Internista, Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren

CONFLICTO DE INTERES

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

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud - ESSALUD

CITACIÓN

IETSI-EsSalud. Eficacia y seguridad de posaconazol en pacientes adultos con mucormicosis y respuesta inadecuada o eventos adversos al uso de amfotericina B. Dictamen preliminar de evaluación de Tecnología Sanitaria N° 046-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2016. Lima, Perú. 2016

LISTA DE ABREVIATURAS

AMB	Amfotericina B Deoxicolato
ABCD	Complejo Colesteril Sulfato Amfotericina B
ABCL	Amfotericina B Complejo Lipídico
AGREE	Appraisal of Guidelines, Research and Evaluation
L-AMB	Amfotericina B liposomal
DIGEMID	Dirección General de Medicamentos y Drogas
ETS	Evaluación de Tecnología
FDA	Food and Drug Administration
GCP	Guías de Práctica Clínica
GRADE	Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation
HSE	Health Systems Evidence
MA	Meta-Análisis
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OSCE	Organismo Supervisor de las Contrataciones del Estado
RS	Revisión Sistemática
SMC	Scottish Medicines Consortium

CONTENIDO

I.	RESUMEN EJECUTIVO.....	5
II.	INTRODUCCIÓN.....	7
	A.ANTECEDENTES.....	7
	B.ASPECTOS GENERALES.....	8
	C.TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS: POSACONAZOL.....	12
III.	METODOLOGÍA.....	15
	A.ESTRATEGIA DE BUSQUEDA.....	15
	B.TERMINOS DE BÚSQUEDA.....	15
	C.CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD.....	15
IV.	RESULTADOS.....	17
	A.SINOPSIS DE LA EVIDENCIA.....	18
	B.DESCRIPCION Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA.....	19
	i. GUIAS DE PRÁCTICA CLINICA.....	19
	ii. EVALUACIONES DE TECNOLOGIA SANITARIA.....	21
	iii. REVISIONES SISTEMATICAS.....	21
	iv. ESTUDIOS PRIMARIOS: Revisiones de casos.....	21
V.	DISCUSION.....	28
VI.	CONCLUSIONES.....	31
VII.	RECOMENDACIONES.....	33
VIII.	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	34
	ANEXO N° 1 – Condiciones de uso.....	37



I. RESUMEN EJECUTIVO

- La mucormicosis es una Infección oportunista poco frecuente y potencialmente letal, causada por hongos pertenecientes al orden Mucorales. Su distribución es mundial y afecta fundamentalmente a individuos con inmunidad alterada en quienes puede ocasionar infecciones graves e incluso mortales, de presentación fulminante o lenta e insidiosa, por lo que se le considera una de las infecciones micóticas más letales en seres humanos.
- Al ser una enfermedad de alta mortalidad aún con los pacientes en tratamiento y ser una infección de muy baja prevalencia, existe muy escasa evidencia de calidad que respalde el tratamiento de mucormicosis con diferentes esquemas. El tratamiento actual se encuentra basado en Amfotericina B, sin embargo para los pacientes que presentan falla al tratamiento o que son intolerantes por eventos adversos, no existe una segunda línea definida. Es así, que en los últimos años posaconazol ha sido descrito como un medicamento de segunda línea de tratamiento para pacientes con mucormicosis refractarios a amfotericina B o con toxicidad por la misma. Así, la presente evaluación tiene el objetivo de analizar la evidencia que apoya el uso de posaconazol como segunda línea de tratamiento para mucormicosis en casos en los que no se tiene una adecuada respuesta a la primera línea de tratamiento.
- La evidencia científica que respalda el uso de posaconazol para el tratamiento de mucormicosis es de muy baja calidad dada la ausencia de ensayos clínicos, o estudios observacionales comparativos de tipo caso control, o cohorte. De hecho, lo único que se ha encontrado son consenso de expertos y estudios de series de casos. La razón de esta escasez de evidencia sólida, ha sido explicada debido a la poca frecuencia de mucormicosis que no responde a las diferentes formulaciones de amfotericina B o en pacientes que han desarrollado efectos adversos serios (incluyendo insuficiencia renal). Sin embargo, ya que la mucormicosis es una enfermedad de alta letalidad, con muy limitada disponibilidad de alternativas terapéuticas para pacientes con eventos adversos serios a la terapia a base de amfotericina B, y con poca evidencia existente que apoya el uso de posaconazol en este tipo de pacientes, se recurre a la opinión de expertos de Essalud.
- Así, los expertos de Essalud opinaron que efectivamente posaconazol es la única alternativa disponible actualmente en el mercado peruano cuando el tratamiento a base de amfotericina B ya no es una opción, sin embargo mencionan que su uso debe ser seguido de un registro sistemático sobre el efecto clínico en cada paciente, para así poder generar información que ayude seguir incrementando el



cuerpo de evidencia acerca del potencial impacto de posaconazol en mucormicosis en pacientes que han desarrollado eventos adversos serios al uso de amfotericina B.

- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación-IETSI aprueba el uso de posaconazol en pacientes con Mucormicosis que haya presentado eventos adversos serios al uso de amfotericina B, según lo establecido en el Anexo 01. El tiempo de vigencia de este Dictamen Preliminar es de dos años. Asimismo, se establece que el efecto de posaconazol se evaluará con datos de los pacientes que usen este medicamento para determinar su impacto en desenlaces clínicos. Esta información servirá para una re-evaluación del medicamento al terminar la vigencia del presente dictamen preliminar.



II. INTRODUCCIÓN

A. ANTECEDENTES

El presente dictamen presenta la evaluación de tecnología de la eficacia y seguridad de posaconazol en pacientes adultos con mucormicosis con reacción adversa secundaria al uso de amfotericina deoxicolato (Cualquier RAM III - IV) o refractariedad.

Así, el Dr. Luis Gutierrez del Valle, de la red Sabogal, siguiendo la **Directiva 002-IETSI-ESSALUD-2015**, envía al Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación - IETSI la solicitud de uso fuera del petitorio de posaconazol según la siguiente pregunta PICO:

P	Paciente de 62 años, con Diabetes Mellitus 2 y mucormicosis rino-orbitaria. Falla renal e hipokalemia por amfotericina B deoxicolato. Cirugía con intención curativa.
I	Posaconazol con cirugía
C	Sin comparador o solo con cirugía
O	1.- Remisión clínica 2.- Sobrevida Global 3.- Tiempo de hospitalización 4.- Reversión de efectos adversos.

Luego de reuniones técnicas con los médicos especialistas de medicina interna e infectología que se encuentran entre los autores del presente dictamen, además de los representantes del equipo evaluador del IETSI, se validaron los términos de la pregunta PICO ya que esta pregunta PICO además facilitará la búsqueda de la evidencia científica reduciendo los sesgos de selección de estudios y publicaciones. Así, la versión final de la Pregunta PICO con la que se realizó la presente evaluación es:

P	Paciente adulto con mucormicosis y reacción adversa secundaria al uso de amfotericina deoxicolato. (Cualquier RAM III - IV) o refractariedad. ¹
I	Posaconazol con cirugía
C	Tratamiento de soporte con cirugía
O	<ol style="list-style-type: none"> 1.- Remisión clínica: Regresión de la afección ósea (Rx) o de partes blandas. 2. Remisión microbiológica (Evidencia por microscopía) 3.- Sobrevida Global 4.- Tiempo de hospitalización 5.- Reversión de efectos adversos.

B. ASPECTOS GENERALES

Considerada como una infección potencialmente mortal causada por hongos del orden *Mucorales*, la mucormicosis (antes conocida como zygonicosis), es una infección micótica oportunista, poco frecuente y rápidamente progresiva que se presenta con mayor frecuencia entre los pacientes con Diabetes Mellitus, inmunodeficiencia, sobrecarga de hierro, y quemaduras graves (1). En el 2007 el orden de *Zygomycetes* fue reemplazado por el orden "*Mucorales*" en el subfilo *Mucormycotina*. Por lo tanto, nos referimos a la infección causada por *Mucorales* como mucormicosis. El orden *Mucorales* abarca los géneros *Rhizopus*, *Mucor*, *Lichtheimia*, *Cunninghamella*, *Rhizomucor*, *Apophysomyces* y *Saksenaea* (2).

Aunque es una infección por hongos relativamente poco común en la población general, en comparación con la candidiasis y aspergilosis; los casos de mucormicosis han ido en aumento durante la última década. Este incremento se evidencia en registros de los centros de cáncer en los Estados Unidos y Europa (3). Además, un estudio encontró una casi duplicación de la frecuencia de los casos de mucormicosis en toda Francia en el lapso de 10 años de 0.7 millones en 1997 a 1.2 millones en el 2006 (4). Dicho aumento global, puede deberse al aumento del uso de la quimioterapia y los esteroides, asociado a un estado inmunocomprometido prolongado (5).

¹ A manera de englobar poblaciones que pueden corresponder al presente dictamen, se considera que la respuesta inadecuada responde a dos condiciones: La refractariedad y la presencia de eventos adversos frente al uso de un medicamento esto se acordó con los expertos mencionados entre los autores. La "refractariedad y los eventos adversos" que deben incentivar el cambio de terapia son descritos más adelante.

La enfermedad subyacente define en muchos casos la forma de presentación, así por ejemplo, pacientes con diabetes mellitus y otras condiciones metabólicas ácidas con sobrecarga de hierro, se encuentran en alto riesgo de adquirir mucormicosis, que en la mayoría de los casos se presentan como mucormicosis rino orbital o rino sinusal, debutando así con clínica sinusal, invadiendo así el tejido y las estructuras circundantes.

Los pacientes que adquieren la mucormicosis por inhalación de esporas, presentan formas de mucormicosis pulmonar(6)(7). Además, la hiperglucemia no controlada y la sobrecarga de hierro (asociada con múltiples transfusiones como en el caso de talasemias o estados leucémicos) son importantes factores que contribuyen a aumentar el riesgo mucormicosis, aunque el riesgo atribuible específico de cada uno de estos factores para el desarrollo de mucormicosis es aún desconocido. Los factores predisponentes para el desarrollo de mucormicosis en pacientes con cáncer hematológico son similares a los encontrados en otras infecciones de hongos oportunistas, como: neutropenia, monocitopenia, uso crónico de corticosteroides, reactivación del virus del herpes, enfermedad injerto- huésped, neoplasia hematológica activa, y trasplantes (6).

Debido a la dificultad en el diagnóstico precoz y el curso especialmente perjudicial en pacientes con leucemia y en pacientes con trasplante de médula ósea, hay una necesidad urgente de desarrollar nuevos métodos para el diagnóstico rápido y el tratamiento de esta enfermedad.(8). El desbridamiento quirúrgico y el uso de compuestos anti fúngicos son la piedra angular en el tratamiento de la mucormicosis (9). La clínica y diagnóstico de mucormicosis se encuentran basadas en:

La identificación del hongo mediante microscopía directa y la histopatológica determinan el diagnóstico y pueden además descartar otro tipo de infección micótica (como aspergilosis). Los métodos moleculares y pruebas antigénicas pueden ser de apoyo para el diagnóstico, sin embargo existen factores que pueden limitar su sensibilidad (localización, tipo de muestra, tipo de hongo). La invasión ósea, de partes blandas o de órganos (e.g. Pulmonar) pueden ser evidenciadas por tomografía (8), (9).

Debido a la necesidad de estandarizar las definiciones operacionales usadas en los ensayos clínicos y en las revisiones en infecciones fúngicas, el grupo internacional de estudios micóticos y la organización europea de investigación y tratamiento de cáncer, propusieron una guía para definir los desenlaces en los estudios(10), las definiciones son descritas a continuación:

Respuesta completa definida por el cumplimiento de los siguientes criterios:

- Supervivencia y resolución de los síntomas y signos atribuibles a la infección;

- Resolución de las lesiones radiológicas. La persistencia de solo una lesión cicatricial o cambios post quirúrgicos pueden ser compatibles también con una respuesta radiológica completa;
- La ausencia de infección documentada en los lugares infectados que sean accesibles a muestreos repetidos (e.g., paladar o lesiones cutáneas)².

Respuesta parcial definida por el cumplimiento de los siguientes criterios:

- Supervivencia y resolución de los síntomas y signos atribuibles a la infección;
- Al menos 25% de resolución en el diámetro de la lesión radiológica;
- Ausencia de infección documentada en los lugares infectados que sean accesibles a muestreos repetidos (e.g., paladar o lesiones cutáneas).
- En casos de estabilización radiológica (definida como 0-25% de reducción del diámetro de la lesión) con resolución de todos los síntomas y signos atribuibles a la infección fúngica, el caso puede ser compatible con una respuesta parcial.
- Casos de estabilización radiológica, biopsia sin evidencia de presencia de hongos, y cultivo negativo, pueden ser considerados como respuesta parcial.

Falla al tratamiento: Establecida por una respuesta estable sin mejoría, por progresión de la enfermedad o por muerte durante el tratamiento:

Respuesta estable:

- Supervivencia sin mejoría o mejoría mínima de síntomas y signos atribuibles a la infección,
- En los casos con compromiso óseo, estabilización radiológica (0-25% de reducción de diámetro de la lesión),
- Aislamiento persistente del hongo o presencia de hifas en los lugares de infección.

Progresión de la enfermedad:

- Empeoramiento de síntomas y signos de la enfermedad;
- Nuevos lugares de infección o empeoramiento radiológico de las lesiones pre existentes o persistencia del aislamiento del hongo en los lugares infectados.

Muerte:

- Muerte durante el periodo de evaluación independientemente de la atribución.

² La respuesta radiológica o la ausencia de agente infeccioso deberían tener más peso que los síntomas o los signos subjetivos o no específicos. Para el caso de neumonía fúngica se sugiere que la mejoría radiológica con persistencia de fiebre o tos debe ser registrada como una respuesta parcial.

Los estudios encontrados no describen o describen parcialmente los criterios para la definición de sus variables “cura”, “respuesta parcial” o “falla” así, para Herbretcht et al.,(11) la definición de cura o respuesta estuvo dada por la remisión de los signos de infección y la desaparición de la presencia microbiológica del hongo, además de la mejoría clínica suficiente para permitir un tratamiento ambulatorio o no requerir terapia. Además de los criterios establecidos para la definición de falla al tratamiento; este autor incluye a la “Modificación de la terapia debido a ausencia en los criterios de respuesta” como un criterio para determinar falla.

En el caso de Greenberg et Al. (12), si bien no describen los criterios de diagnóstico, describen que los pacientes refractarios a la primera línea son aquellos pacientes que no respondieron a la terapia antifúngica luego de un tratamiento de al menos 7 días. Del mismo modo, en este estudio definieron la respuesta completa como la resolución de los signos de infección con información microbiológica disponible y sin recaída al menos después de 30 días de iniciado el posaconazol sin evidencia de mucormicosis activa mientras se está en tratamiento con posaconazol. Asimismo, la falla al tratamiento fue definida como la presencia de mucormicosis activa en el momento en que se discontinuó el tratamiento o infección activa en el momento de la muerte. Estas inconsistencias en cuanto a definiciones constituyen un factor importante a tener en cuenta en la revisión.

En general, la terapia antifúngica primaria debe basarse en un polieno (amfotericina³). Aunque la amfotericina B desoxicolato (AMB) ha sido la base de la terapia de la mucormicosis durante décadas, hoy en día existen otras formulaciones lipídicas de amfotericina que buscan reducir la nefrotoxicidad y que podrían administrarse en dosis más altas durante un período de tiempo más largo, aunque su alto costo lo hace inaccesible para muchos contextos con recursos limitados destinados a la salud. Otra familia de antifúngicos con actividad hacia mucormicosis son los triazoles. Dentro de ellos, el que tiene la mejor actividad frente a estas cepas es el posaconazol, que además es un compuesto bien tolerado de espectro extendido y exhibe actividad in vitro e in vivo contra Mucorales (10).

Es así, que en los últimos años posaconazol ha sido descrito como un medicamento de segunda línea de tratamiento para pacientes con mucormicosis refractarios a amfotericina o con toxicidad por la misma, sin embargo actualmente posaconazol no se encuentra en

³ La denominación de amfotericina o anfotericina es variable, así WHO (<http://apps.who.int/medicinedocs/es/d/Jh2920s/24.html#Jh2920s.24.1>) usa el término anfotericina mientras que DIGEMID usa el término amfotericina. Para efectos del presente dictamen y de acuerdo a su aprobación en nuestro país, se utilizará el término Amfotericina (amphotericin en inglés).

el petitorio de Essalud. Por lo cual se requiere contar con mayor evidencia para justificar su uso como segunda línea de tratamiento para mucormicosis en casos en los que no se tiene una adecuada respuesta a la primera línea de tratamiento.

C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS: POSACONAZOL

El posaconazol cuyo nombre comercial es Noxafil (aprobado por la FDA), pertenece a la familia de los antifúngicos azoles, e inhibe la producción de ergosterol en el hongo mediante la unión y la inhibición de la lanosterol - 14alpha - desmetilasa, que se encuentra presente en casi todos los hongos, excepto *Pneumocystis* y *Pythium*. Tiene una estructura química diferente de fluconazol y voriconazol, que le permite interactuar con un dominio adicional de la diana, de modo que puede inhibir incluso cepas mutadas resistentes a fluconazol y voriconazol. Además posaconazol es un mal sustrato para bombas de expulsión en los hongos, por lo que puede permanecer activo cuando otros azoles ya están inactivos.

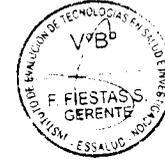
FDA: Noxafil (Posaconazol), es un agente antifúngico de naturaleza química de tipo AZOL (fórmula química $C_{37}H_{42}F_2N_8O_4$), indicado como: inyección, tabletas de liberación retardada, y la suspensión oral (11). Usado para profilaxis de las infecciones invasivas por *Aspergillus* y *Candida* en pacientes con alto riesgo de desarrollar infecciones debido a ser severamente inmunocomprometidos o pacientes con enfermedades malignas hematológicas con neutropenia prolongada secundaria a quimioterapia. La suspensión oral es usada especialmente en el tratamiento de la candidiasis orofaríngea, incluyendo refractaria a itraconazol y/o fluconazol. La aprobación de FDA se encuentra actualmente activa para infecciones invasivas fúngicas como 40 mg/ml suspensión oral, tabletas de liberación lenta de 100 mg y la presentación endovenosa de 18 mg/ mL (13).

El posaconazol es un compuesto de espectro extendido bien tolerado y exhibe in vitro y actividad in vivo contra Mucorales. La concentración mínima inhibitoria in vitro para el 90 % Mucorales de posaconazol oscila entre 1 µg/mL a ≥ 4 µg/mL. (14). Existen datos que plantean preocupaciones sobre el adecuado nivel in vivo de posaconazol, ya que su absorción puede ser muy variable como muestran algunos estudios preclínicos en animales. (15), (16). La biodisponibilidad de posaconazol cuando se administra como suspensión oral puede ser variable, llevando a un efecto que puede ser inconsistente. Cuando se aprobó el uso en humanos, la suspensión oral era la única disponible, y así continuó por muchos años, es justamente con esta presentación que algunos estudios reportaron concentraciones bajas (menos de 700 ng/mL) o indetectables (17), (18). Además existe una variabilidad entre pacientes en cuanto al nivel disponible de posaconazol reportada en diversos estudios que evaluaron la eficacia de la suspensión

oral (17), (19). Algunos factores que pueden afectar negativamente la biodisponibilidad de posaconazol como suspensión pueden incluir: Agentes que incrementen el Ph ácido (inhibidores de bomba de protones, antagonistas del receptos de histamina 2 y antiácidos), nauseas, vomitos, agentes que promueven la motilidad gastrointestinal (17), (19). La vida media de posaconazol (22 – 35 horas) sugiere que una dosis de carga, seguida de una dosis diaria podría ser factible, y que una absorción completa puede ocurrir solo a dosis altas; sin embargo el régimen alimenticio puede tener efecto sobre la concentración del fármaco en suspensión oral, en consecuencia, se sugiere que la suspensión sea administrada con múltiples dosis al día con alimentos con alto contenido en grasa (9,19). Luego se lanza al mercado la presentación de tabletas de liberación lenta, así las tabletas de 100mg aprobadas para brindar esquemas que cubran 800 mg diarios (9,19).



Dicha variabilidad en cuanto a la biodisponibilidad, sumada a la eficacia demostrada por la Amfotericina B (como primera línea de tratamiento para Mucormicosis y que se encuentra en el Petitorio Farmacológico de EsSalud); hacen que posaconazol no se pueda recomendar como tratamiento de primera línea para la mucormicosis (3). Sin embargo, existen estudios en los cuales se ha probado a Posaconazol como terapia para mucormicosis, en situaciones en las que Amfotericina no pueda ser administrada (12,20). El estudio de Van Burik et al. reportó tasas de respuesta a posaconazol de 60 % (45 % de respuesta parcial, 15 % de respuesta completa) en pacientes en terapia de rescate en pacientes con esta enfermedad que eran refractarios o intolerantes a amfotericina B. Del mismo modo, Greenberg et al. presentó resultados similares. Por lo cual, el uso de posaconazol como terapia de rescate ⁴podría ser una opción para el tratamiento en Mucormicosis (21), (22).



Actualmente de acuerdo al observatorio de precios DIGEMID⁵ cuenta con la información sobre el precio por Frasco en suspensión de Posaconazol (NOXAFIL) por lo cual el cálculo aproximado de uso para un paciente con diagnóstico de mucormicosis es el siguiente:

⁴ Se le llama terapia de rescate (Salvage therapy o rescue therapy en ingles) a la terapia que se usa después de que un paciente no responde a un tratamiento estándar (MeSH Descriptor Data).

⁵ Observatorio de precios Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas: Consulta realizada el 05 de Julio del 2016.

http://observatorio.digemid.minsa.gob.pe/Precios/ProcesoL/Consulta/BusquedaGral.aspx?grupo=3239*3&total=1*1&con=40mg/mL&ffs=24&ubigeo=15&cad=NOXAFIL*40mg/mL*Solucion*-*Suspension

Presentación: NOXAFIL 40mg/mL Solucion – Suspension Frasco 105 ml.

Dosis diaria requerida ⁶	Costo de tratamiento por 5 meses ⁷	Costo de tratamiento por 5 meses
<ul style="list-style-type: none"> • 200 mg (5ml) 4 veces al día o; • 400 mg (10ml) dos veces al día. • (20 ml por día) 	<ul style="list-style-type: none"> • 150 días son 30 frascos • El costo por frasco: S./ 2, 975 .00 	<p>s./ 89, 250.00</p>



⁶ La duración del tratamiento se debe basar en la gravedad de la enfermedad subyacente, la recuperación de la inmunosupresión, y la respuesta clínica

⁷ Se tomó un tiempo medio de tratamiento de 5 meses (150 días).

III. METODOLOGÍA

A. ESTRATEGIA DE BUSQUEDA

Se realizó una estrategia de búsqueda sistemática de la evidencia científica con respecto a la eficacia y seguridad de posaconazol en pacientes adultos con mucormicosis (zygomycosis) y con respuesta inadecuada (eventos adversos que no permitan continuar con la terapia o falla al tratamiento) a amfotericina. Para la búsqueda primaria se revisó la información disponible por entes reguladoras y normativas como la Food and Drug Administration (FDA), y la Dirección General de Medicamentos y Drogas (DIGEMID). Posteriormente se buscaron Guías de Práctica Clínica a través de los metabuscadores: Translating Research into Practice (TRIPDATABASE), National Library of Medicine (Pubmed-Medline), The National Guideline Clearinghouse (NGC), y Health Systems Evidence (HSE). Finalmente, se realizó una búsqueda dentro de la información generada por grupos internacionales que realizan revisiones sistemáticas, evaluación de tecnologías sanitarias y guías de práctica clínica, tales como The Cochrane Library, The National Institute for Health and Care Excellence (NICE), The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), The Scottish Medicines Consortium (SMC), que a su vez fue complementada con una búsqueda en www.clinicaltrials.gov, para identificar estudios primarios en elaboración o que no hayan sido publicados aún.

B. TERMINOS DE BÚSQUEDA

Se empleó vocabulario controlado, también referido como términos Medical Subject Headings (MeSH) para la búsqueda en PubMed, así como palabras clave en lenguaje libre incluyendo sinónimos abreviaturas, y acrónimos complementados con filtros de búsqueda altamente específicos adaptados a las otras fuentes de información. Términos MeSH: Mucormycosis, Posaconazole, posaconazole + mucormycosis / mucormicosis, Zymomycosis, posaconazole + Mucormicosys, posaconazole + fungal infection.

C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD

Se priorizó la selección de literatura científica que evalúe posaconazol con respecto a la eficacia y seguridad en pacientes adultos con mucormicosis y con respuesta inadecuada a amfotericina del tipo ensayo clínico. Se priorizó además la selección de guías de práctica clínica (GPC) de mejor calidad metodológica que cuenten con una descripción de la metodología para elaboración de las recomendaciones emitidas y clasificación de los grados de fuerza y niveles de recomendaciones.

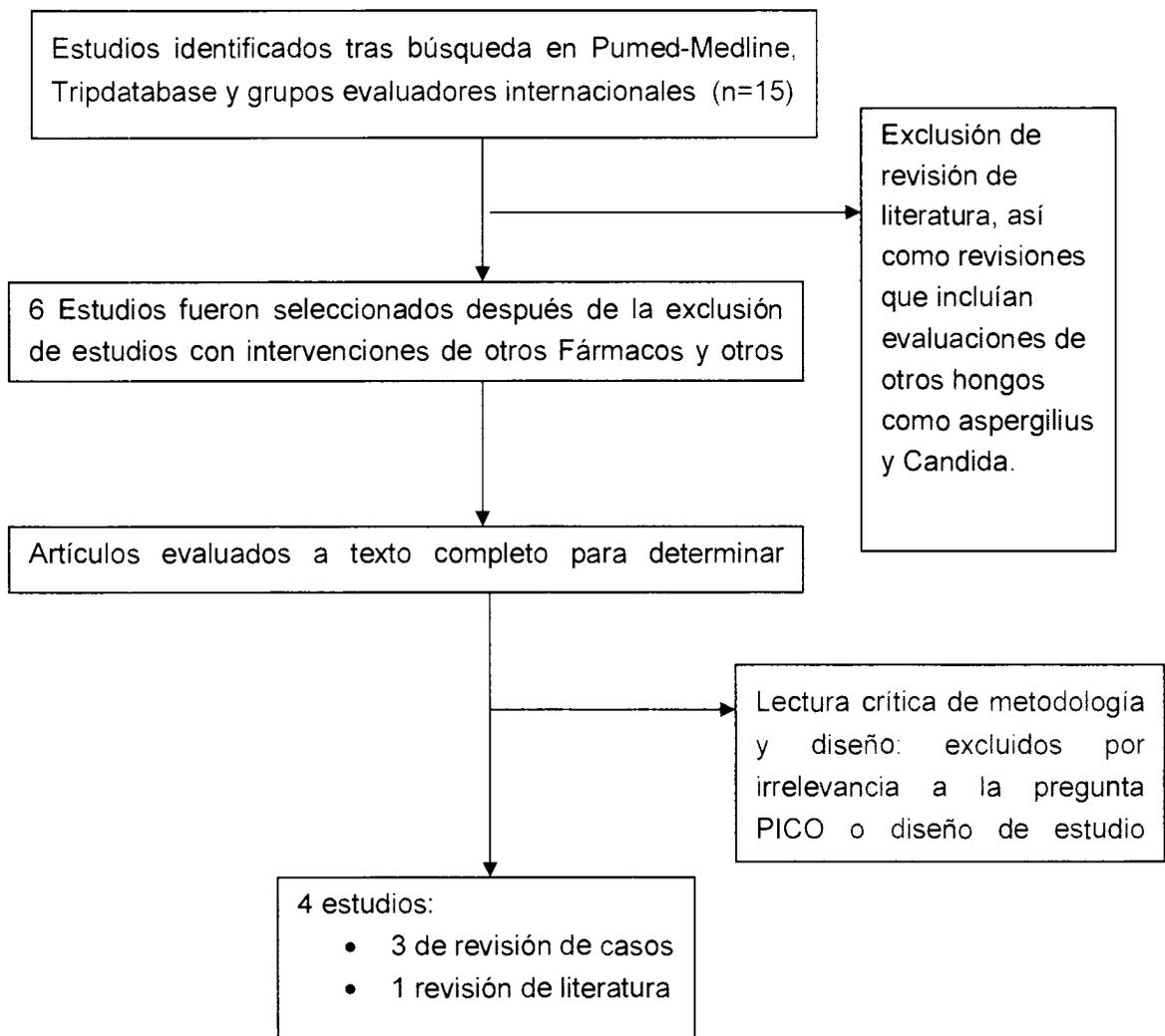
Al no encontrarse revisiones sistemáticas (RS) con o sin meta-análisis (MA) disponibles a la fecha, así como ensayos clínicos aleatorizados (ECA) que permitieran responder a la pregunta PICO formulada, se pasó a revisar la evidencia disponible que en este caso estuvo constituida por revisiones de reporte de casos.



IV. RESULTADOS

Tras la búsqueda bibliográfica se encontraron documentos que evaluaron la eficacia y seguridad de posaconazol con respecto a la eficacia y seguridad en pacientes adultos con mucormicosis y con respuesta inadecuada a amfotericina deoxicolato.

FLUJOGRAMA DE SELECCIÓN DE LA BIBLIOGRAFIA ENCONTRADA



A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA

Mucormicosis es una enfermedad de la que se conoce poco debido a su baja prevalencia, se estima que hay un gran sub diagnóstico, motivo por el cual se dificulta además la ejecución de ensayos clínicos comparativos, la cantidad de evidencia encontrada al respecto es de baja calidad, lo cual considera un reto enorme para una enfermedad en la cual el paciente requiere un tratamiento temprano, es por ello que a continuación, se presenta la mejor evidencia disponible con la intención de mantener a futuro iniciativas de actualización de dicha búsqueda.

La literatura fue inicialmente seleccionada según su relevancia de acuerdo al título y resumen (cuando éste estuvo disponible). Posteriormente, si el artículo era relevante, se identificó el texto completo para su posterior evaluación y extracción de datos. La evaluación de cada artículo seleccionado permitió la respectiva extracción de datos según lo mostrado en las matrices correspondientes. Se encontró evidencia acerca de la eficacia y seguridad de posaconazol en pacientes adultos con mucormicosis y con respuesta inadecuada a anfotericina deoxicolato:

En cuanto a guías de práctica clínica (GPC), se encontró una guía de BMJ del 2015 (se eliminó por ausencia de la descripción metodológica), la guía de la sociedad europea de microbiología clínica ESCMID y ECMM para el diagnóstico y manejo de la mucormicosis del 2013 fue incluida. No se encontraron revisiones sistemáticas ni evaluaciones de tecnología sanitaria con evidencia directa. Se encontraron 3 estudios de revisión de series de casos: Greenberg, et al Posaconazol como terapia de rescate para zygomicosis, Van Burik et al. posaconazol es efectivo como terapia de rescate en zygomicosis: un resumen retrospectivo de 91 casos. Vehreschild et al.. Mucormicosis tratada con posaconazol: revision de 96 reportes de casos y una revisión de la literatura Spellberg et al. Recientes avances en el manejo de la mucormicosis: "Del escritorio a la cama del paciente".

No se encontraron ensayos clínicos ni revisiones sistemáticas con respecto al uso de posaconazol en mucormicosis, sin embargo existen algunas revisiones de casos y de literatura que han llevado a la elaboración de guías clínicas y recomendaciones. De acuerdo a la poca evidencia disponible, los estudios de posaconazol como terapia de rescate, presentan tasas de respuesta completa y parcial que varían entre 60% y 80% en pacientes con enfermedad refractaria y en pacientes con intolerancia a la terapia anterior, aproximadamente un 20% de pacientes alcanzaron una enfermedad estable (23), (22), (21), (3).

B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA.

En resumen luego de revisar un total de 196 referencias incluidas como resultado en la búsqueda bibliográfica, se filtraron 15 estudios relevantes para la pregunta PICO del presente dictamen, de las cuales sólo 6 referencias fueron finalmente seleccionadas para el análisis, ya que constituyen evidencia de la mejor calidad disponible actualmente relacionada a la pregunta PICO. Tras la búsqueda bibliográfica se encontró evidencia que sustenta la eficacia y seguridad de posaconazol en pacientes adultos con mucormicosis y con respuesta inadecuada a amfotericina B.

i. GUIAS DE PRÁCTICA CLÍNICA

Sociedad Europea de Microbiología Clínica - “Guía clínica conjunta ESCMID y ECMM para el diagnóstico y manejo de la mucormicosis 2013” (24)

Esta guía nace de la sociedad Europea de microbiología clínica y enfermedades infecciosas, el grupo de estudios de infecciones fúngicas y de la confederación de Micología médica, cuyos expertos, realizaron una búsqueda de evidencia para la construcción de la guía y las opiniones y documentos fueron compartidas por correo electrónico, teleconferencias y en reuniones entre abril del 2012 hasta abril del 2013. Una vez estructurada la guía, las recomendaciones preliminares fueron presentadas a todo el grupo, llegándose a un consenso. En cuanto a la metodología para evaluar la calidad de la evidencia, la guía describe que son las mismas usadas en la guía clínica ESCMID para la infección por Cándida, la cual menciona el uso del sistema GRADE para evaluación de evidencia. La fuerza de la recomendación está dada por el criterio de expertos. Para las recomendaciones de nivel II, también se encuentra descrita como pie de página. Es de destacar que la evaluación de la fuerza de la recomendación y la de calidad de evidencia son independientes y se presentan por separado.

La guía presentada ubica a posaconazol como una adecuada terapia de rescate para mucormicosis en los casos en los cuales amfotericina B no es una opción de tratamiento para el paciente ya sea por no responder a la terapia o por presentar intolerancia o eventos adversos con la terapia anti fúngica previa, o debido a una combinación de ambos. Cabe recalcar que se resalta la importancia de la cirugía como parte de la terapia en el tratamiento de mucormicosis así, las más altas tasas de curación se lograron cuando la cirugía fue parte de la estrategia (22). Las recomendaciones para el tratamiento de mucormicosis con posaconazol como terapia de rescate, indican que se debe administrar posaconazol de 200 mg cuatro veces al día lo cual de acuerdo a su escala de recomendación es una recomendación de nivel A, es decir muy recomendable, mientras que las formulaciones lipídicas de amfotericina B y la combinación de posaconazol con las

mismas, para dicha terapia de rescate cuentan con un nivel de recomendación B es decir, recomendación moderada. La evidencia encontrada y el grado de recomendación generado, se encuentran resumidos en la tabla 1. Cabe recalcar que toda la evidencia descrita a continuación es de nivel IIu⁸. Además la tabla fue modificada como se explica, ya que se excluyeron fármacos que no corresponden a la presente evaluación y cuyo nivel de recomendación era muy bajo.

Tabla 1. Recomendaciones para el tratamiento de rescate de mucormicosis con posaconazol. (Tabla editada de la referencia (24)).

Pacientes	Intervención	Nivel recom	Nº de pacientes
Refractarios al antifungico previo, (22), (21), (1), (23)	Posaconazol suspension, 4 x 200 mg/día o 2 x 400 mg/día. (a)	A	n = 19 n = 81 (b) n = 61 n = 15 ⁸
Intolerantes al antifungico previo, (22),(21),(23)	Posaconazol suspension, 4 x 200 mg/día o 2 x 400 mg/día. (a)	A	n = 5 n = 43 (b) n = 15 (c)
Intolerancia al antifungico previo (25)	Amfotericina B liposomal, 5 mg/kg	B	n = 8
Refractarios al antifungico previo (26),(27)	Amfotericina B complejo lipídico 5 mg/kg	B	n = 16 n = 23
Intolerantes al antifungico previo (27)	Amfotericina B complejo lipídico 5 mg/kg	B	n = 12
Intolerantes debido a enfermedad renal pre existente (27)	Amfotericina B complejo lipídico 5 mg/kg	B	n = 18
Intolerantes debido a enfermedad renal pre existente (28)	Amfotericina B coloidal 5 mg/kg	B	n = 21

Todos los estudios presentados en esta tabla fueron reportes de casos. La duración del tratamiento se determina sobre una base de caso por caso y depende por ejemplo, de la extensión de los órganos implicados y la gravedad de la enfermedad subyacente. Además, 33 pacientes tenían enfermedad refractaria e intolerancia, 11 personas son parte

⁸ El nivel de evidencia II según la guía es definido por: Pruebas de al menos un ensayo clínico bien diseñado, sin aleatorización; cohortes o de casos y controles; de múltiples series de tiempo; resultados dramáticos de experimentos no controlados. La letra "u" es utilizada para catalogar a los ensayos no controlados.

además del informe Greenberg. La razón de tratamiento de rescate, es decir, la refractariedad contra la intolerancia, no se informó en este estudio.

ii. EVALUACIONES DE TECNOLOGIA SANITARIA

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

iii. REVISIONES SISTEMATICAS

No se encontraron revisiones sistemáticas para Posaconazol como tratamiento para Mucormicosis. Sin embargo, hay revisiones de casos y revisiones de literatura que serán mencionadas más adelante.

iv. ESTUDIOS PRIMARIOS: Revisiones de casos

Greenberg, et al., 2006 – “Posaconazole as salvage therapy for zygomycosis.” (22)

Publicado en enero del 2006 en la revista “Antimicrobial Agents and Chemotherapy”, representa uno de los estudios más referenciados en el tema. Es una revisión retrospectiva de serie de casos, que recogió datos de dos estudios de etiqueta abierta, no aleatorizados, que evaluaban entre otros resultados, terapias de rescate de posaconazol en individuos con infección fúngica invasiva (IFI) que eran intolerantes o resistentes la terapia antifúngica disponible. Para el análisis del estudio se tomaron sólo los datos de los correspondientes a Mucormicosis siendo 24 pacientes enrolados entre el 11 de febrero de 1999 y 23 de abril de 2001 y fueron los primeros individuos con infección activa de mucormicosis evaluados para seguridad y eficacia de posaconazol como terapia de rescate.

Los 24 pacientes o bien tenían un cultivo positivo o fueron clínica o radiológicamente compatibles con Mucormicosis o tenían diagnóstico de IFI con histopatología con presencia de hongos predominantemente aseptados sugestiva de mucormicosis. Dichos pacientes adultos y pediátricos diagnosticados, debieron ser refractarios a terapia antifúngica estándar con amfotericina B (al menos 7 días) o presentar intolerancia a las terapias estándar. El estudio menciona que la intolerancia estuvo ligada en todos los

casos al empeoramiento de la función renal. No describe a qué se refiere con intolerancia y refractariedad. Los fármacos considerados como primera línea fueron: amfotericina liposomal (50%), amfotericina deoxicolato (24%), complejo lipídico (3%), y en menor porcentaje, voriconazol, itraconazol, fluconazol y caspofungina y sus combinaciones (23%).

Los criterios de exclusión incluyeron: Pruebas de función hepática anormal o intervalos QTc prolongados, o administración reciente (1 semana anterior al enrolamiento) de medicamentos que interactúen con los azoles (Fenitoína, cimetidina, Efavirenz entre otros (13), o una historia de grave hipersensibilidad o reacciones a los azoles. El tratamiento para los 24 sujetos incluidos fue posaconazol 800 mg/día en dosis divididas, ya sea 400mg dos veces al día o 200 mg cuatro veces al día, con alimentos siempre que sea posible; una excepción fue un paciente pediátrico que recibió una dosis reducida de 200 mg tres veces al día. La duración del tratamiento se basó en la respuesta y en el riesgo de recaídas debido a la inmunosupresión continua. Se midieron los niveles sanguíneos de posaconazol en siete pacientes que participaron en los dos protocolos (los pacientes de mucormicosis). Los niveles fueron extraídos después de al menos 2 semanas de tratamiento con posaconazol.

La respuesta completa se definió como la resolución de signos de infección con datos de microbiología disponibles para apoyar esta observación y no se observó ninguna recaída durante al menos 30 días después de suspender la terapia con posaconazol. La respuesta parcial se definió como mejoría clínica y radiológica durante el tratamiento con posaconazol. La falla se definió como: Presencia de mucormicosis durante el tratamiento con posaconazol, una vez discontinuado el tratamiento; o presencia de mucormicosis en el momento de la muerte. Cabe resaltar que la "mejoría clínica y radiológica" no fue definida en detalle por lo cual podría estar sujeta a variabilidad de acuerdo al criterio del médico tratante. La información sobre eventos adversos fue adquirida a partir de formularios de informes de casos e informes de seguimiento de los médicos.

Se analizaron: la sobrevida por enfermedad subyacente, la sobrevida por mucormicosis, y la sobrevida actuarial (muerte por cualquier causa); además debido al pequeño tamaño de muestra (n= 24) cada factor de riesgo se analizó por separado para el análisis de sobrevida. Los factores de riesgo considerados fueron la edad, el género, la razón para la indicación de posaconazol (Intolerantes o refractarios), la cirugía, la presencia de la diabetes mellitus, TPH alogénico, infección rinocerebral, infección diseminada, y la profilaxis previa a la infección. La asociación entre cada uno de estos factores de riesgo y los resultados, fueron registrados como éxito (respuesta completa o respuesta parcial) versus fracaso. Si bien, debido a la baja prevalencia de la enfermedad la revisión de casos es una opción, al no describir cuales fueron exactamente los tratamientos previos (el tipo de fármaco usado, la dosis y el tiempo de tratamiento) se cuenta con poca



información acerca de la indicación real del posaconazol para cada caso, no pudiendo determinar de manera exacta cuándo se denominó falla y cuando intolerancia al tratamiento. Tampoco se detalló para respuesta parcial el significado de "mejoría clínica" lo cual podría prestarse a subjetividad y sesgo.

De los 24 pacientes, 19 pacientes fueron reportados como refractarios a la terapia previa, y cinco como intolerantes (todos relacionados con el empeoramiento de la función renal). La edad de los pacientes varió de 7 años a 74 años, con una media edad de 46,8 años. En cuanto a la duración del tratamiento con posaconazol, se administró por un promedio de 292 días (rango de 8 a 1004 días) en esta serie de 24 sujetos (mediana del tratamiento fue de 182 días). Dieciséis sujetos (66%) siguieron el tratamiento durante más de 100 días, y un paciente tomó el medicamento durante 1.004 días. En general, 19 (79%) de 24 pacientes tuvieron una respuesta positiva al tratamiento, ya sea completa (11 pacientes, 46 %) o parcial (8 pacientes).

Describen que la respuesta completa o parcial se observó en el 79% de los sujetos refractarios al tratamiento previo; y en 80% de los intolerantes a la terapia antifúngica estándar. A los 19 de 24 pacientes (79%) que no fallaron, la enfermedad subyacente no empeoró y en la mayoría de los casos mejoró o se resolvió. La mayoría de los investigadores informaron que la mejora era evidente dentro de 2 semanas de iniciar posaconazol, por lo cual, mencionan que el fracaso se encontró asociado con la progresión de la enfermedad subyacente; sin embargo no presentan intervalos ni valor p para estas variables. La mayor parte de eventos ocurrió antes de los 90 días, por lo que el cálculo se hizo utilizando el corte de 90 días, así, la tasa de sobrevida a 90 días fue de 94,7% (+/- 5,1%) para la sobrevida de la enfermedad subyacente, el 82,8% (+/-7.8%) para la sobrevida de mucormicosis, y el 78,4% (+/-8,6%) para la sobrevida de todas las causas de muerte.

Se menciona que la cirugía (n= 18) se asoció significativamente con un menor riesgo de falla al tratamiento (Odds ratio, 0,12; intervalo de confianza del 95%: 0,01 a 1,10), sin embargo esta diferencia no alcanzó a ser estadísticamente significativa.

Así, de acuerdo con el presente estudio, no es claro si la cirugía podría estar asociada como un protector para el riesgo de morir por enfermedad subyacente (p = 0,058; tasa de riesgo, 0,17; intervalo de confianza del 95%, 0,03 a 1,07), aunque estadísticamente esta diferencia no fue significativa. La cirugía fue significativamente asociada a una mejor sobrevida global (p = 0,02; estimado puntual de 0,21 e intervalo de confianza del 95%, 0,06 a 0,78). Después de haber adquirido enfermedad diseminada se encuentra menor posibilidad de tener mayor sobrevida global.

En cuanto a los eventos adversos, un sujeto con una lesión cerebral al momento del enrolamiento perdió gradualmente la agudeza visual después de un mes de tratamiento. No se identificó una causa definitiva, y el investigador clasificó el evento como probablemente no relacionado con el posaconazol. Otro paciente que fue tratado con posaconazol durante 157 días, desarrolló una erupción purpúrea no peligrosa en la cara y espalda. La erupción se observó por primera vez hacia el final de la terapia y resolvió poco después de la suspensión de posaconazol. Ningún paciente interrumpió el tratamiento debido a la medicación. Antes del desarrollo de posaconazol, la amfotericina B en cualquiera de sus formulaciones fue usada como el tratamiento primario para los pacientes con mucormicosis.

En cuanto al tratamiento recibido previamente, en esta serie de casos se vio que 4 (de 5 sujetos que venían de recibir amfotericina B deoxicolato) y 14 (de 17 sujetos que venían de recibir amfotericina B Liposomal) experimentaron o bien una respuesta completa o una respuesta parcial durante el tratamiento con posaconazol. Además, se describe que estas respuestas se asociaron positivamente con cirugía y sin empeoramiento o con mejora de la enfermedad subyacente. Sin embargo, no se incluyen los Intervalos de confianza para las respuestas (parciales y completas).

Las limitaciones de este estudio incluyen, el tipo de diseño (que al ser una revisión de casos pierde mucho del poder de asociación entre variables), la falta de data de vigilancia farmacológica completa, la falta de identificación y sensibilidad de las especies, falta de información sobre la dosis recibida en la terapia inicial y además los 7 días para considerar refractariedad al primer tratamiento no se encuentran sustentados para esta definición de tiempo de uso, pudiendo ser un periodo muy corto para considerar refractariedad. El pequeño número de pacientes en el estudio, limitó el poder estadístico del mismo. Sin embargo, se sugiere que Posaconazol oral a 800 mg/día en dosis divididas es una opción eficaz para individuos que han fallado a terapia por amfotericina B o que requieren dosis limitadas por la toxicidad.

Van Burik et al., 2006 – “*Posaconazole is effective as salvage therapy in zygomycosis: a retrospective summary of 91 cases.*” (14).

Es una serie de 91 casos publicada en el año 2006, en la revista Clinical Infectious Diseases, de la cual 69 pacientes tenían enfermedad confirmada y 22 probable. De los 91, 81 eran refractarios al tratamiento previo y 10 intolerantes al tratamiento previo. Estos 91 pacientes fueron tratados con posaconazol (800 mg / día). La respuesta fue evaluada a las 12 semanas de tratamiento (completa o parcial) y el total de respondedores fue de 60%, y 21% de los pacientes quedaron con enfermedad estable.

Se trata de una serie de casos que recogió información a partir cuestionarios llenado por los médicos tratantes de pacientes con mucormicosis bajo el protocolo de Schering-Plough P02095 (31 de agosto de 2001 hasta el 29 de noviembre de 2004) tomando aquellos pacientes que tuvieron progresión de la enfermedad o fracaso al tratamiento estándar con amfotericina B de 7 días (refractario) o que se habían vuelto intolerantes a dicho tratamiento. Los pacientes seleccionados recibieron 800 mg de posaconazol (200 mg 4 veces al día o 400 mg dos veces al día por vía oral) con comidas o alimentación enteral. Noventa y nueve sujetos cuestionarios fueron enviados desde 47 centros en: Estados Unidos (NP33), Europa (NP13), y América Latina (NP1). Los datos se tabularon por número de sujetos y porcentajes y no se realizaron análisis estadísticos formales. Mencionan que los médicos tratantes evaluaron la respuesta al posaconazol sobre la base de los síntomas, signos y hallazgos microbiológicos, histopatológicos y radiográficos; clasificando así la respuesta en parcial, completa, estable o falla, sin embargo no existen definiciones puntuales sobre los grados de respuesta o sobre el nivel de los hallazgos usados para cada definición.



La respuesta se evaluó a las 12 semanas después de comenzar el tratamiento con posaconazol. El éxito de tratamiento fue definido como las tasas de respuesta completa y respuesta parcial. Noventa y un pacientes incluidos en esta serie de casos tenían probada (n=69) o (n=22) probable mucormicosis diagnosticados mediante cultivo, histopatología o ambos. Los pacientes refractarios a su primera línea de tratamiento fueron 48 pacientes, y los que abandonaron la primera línea debido a intolerancia 10, además 33 pacientes presentaron ambas. Las razones de la intolerancia incluyen insuficiencia renal en 9 pacientes de 10 (90%) y un "alto riesgo" de la intolerancia asociado con el historial médico en 1 paciente (10%). La mayoría de los sujetos, 77 (85%) fueron tratados con formulaciones lipídicas de amfotericina B, y 24 (26%) con amfotericina B desoxicolato. Se indicó en todos posaconazol durante al menos 30 días (rango entre: 6-1005 días) para el 80% de los sujetos. La respuesta general (completa y parcial) a las 12 semanas después del inicio de posaconazol fue del 60% siendo 13 (14%) de 91 pacientes con respuesta completa 42 [46%] con respuesta parcial y 19 (21%) con respuesta estable o sin mayores cambios. En 15 pacientes (17%) hubo fracaso al tratamiento, y los investigadores no pudieron determinar el resultado de 2 (2%).



Este estudio retrospectivo tuvo varias limitaciones: No se controlaron los criterios para cambiar de tratamiento a posaconazol ni se describieron, la ausencia de definiciones claras hacen que sea factible la presencia de distintos sesgos. El diseño de serie de casos, sin grupo comparador, hace que sea imposible poder atribuir al posaconazol los efectos encontrados en este estudio, aunque los resultados se condicen con la hipótesis de que este medicamento tiene un efecto beneficioso en este tipo de pacientes.

Vehreschild et al., 2013 – “Mucormycosis treated with posaconazole: review of 96 case reports.” (16)

Esta es una revisión de 96 casos publicada en el 2013 en la revista Critical Reviews in Microbiology, para la cual los investigadores llevaron a cabo e llevó a cabo una búsqueda en PubMed / MEDLINE de los informes de casos y series de casos hasta abril de 2012.

Entre las principales características de estos, podemos ver que 92 (95,8%) pacientes reportaron enfermedades subyacentes, que la localización más frecuente de infección fue rino-orbital (38,5%, de los cuales el 43% tenía también la afectación del SNC); además se encontró evidencia microbiológica de mucormicosis en 67 casos (69,8%), mientras que en 29 (30,2%) no se pudo aislar el patógeno. *Rhizopus spp* fue el patógeno más frecuente y representó el 30 (31,2%) de los casos. En cuanto al tratamiento, se realizó desbridamiento quirúrgico en 67 (69,8%) pacientes y 39 (81,3%) pacientes recibieron una combinación de posaconazol con amfotericina B en formulación lipídica. Dos pacientes recibieron posaconazol como primera línea de tratamiento en monoterapia y 60 como parte de una primera línea combinada. Asimismo, 24 (25,0%) pacientes tuvieron tratamientos combinados con otras terapias como oxígeno hiperbárico, deferasirox y caspofungina. La mediana de tratamiento con posaconazol fue de 5 meses (entre 7 días y 34 meses). En los niños dosis utilizadas variaron de 200 a 1.600 mg /día. Respuestas completas y parciales se lograron en 62 (64,6%) y 7 (7,3%) pacientes, respectivamente. La terapia, de acuerdo a los casos revisados, parece ser una combinación de desbridamiento quirúrgico y tratamiento farmacológico. Se encontraron tres razones principales para iniciar el tratamiento con posaconazol, en primer lugar, el fracaso del tratamiento requiriendo una opción de tratamiento de rescate. En segundo lugar los efectos secundarios tóxicos de las formulaciones de amfotericina B, y en tercer lugar, en el éxito que significa tener a un paciente con medicación oral que evita así otras complicaciones inherentes a la hospitalización.

Spellberg et al., 2010 “Recientes avances en la gestión de la mucormicosis: “Del escritorio a la cama del paciente” (3).

Esta revisión de literatura se incluye en la evaluación ante la escasa cantidad y calidad de estudios primarios encontradas en el tema que sean de impacto para la pregunta PICO y como complemento a manera de síntesis de lo que se encuentra hoy en la literatura sobre aspectos relacionados a la mucormicosis. Es una revisión de literatura publicada en Infectious Diseases que compila diversa evidencia sobre avances para el diagnóstico y el tratamiento de Mucormicosis. Con respecto al uso de posaconazol refiere que: El tratamiento de rescate con posaconazol es una opción razonable para los pacientes con mucormicosis refractarios o intolerantes a la terapia con polienos. Posaconazol parece ser bastante seguro a pesar de dosificación durante meses o años de la administración.



Algunos datos farmacocinéticos y farmacodinámicos plantean preocupaciones sobre la fiabilidad de una biodisponibilidad constante in vivo de posaconazol oral para tratar la mucormicosis, por lo cual el monitoreo terapéutico puede estar justificado durante el tratamiento de la mucormicosis con posaconazol en particular, en pacientes con alto riesgo de mala absorción (por ejemplo, los pacientes con mucositis y los pacientes con enfermedad gastrointestinal del injerto contra el huésped). Se mencionan además 4 estudios en animales en los cuales la eficacia del posaconazol fue inferior a la de amfotericina B para el tratamiento de la mucormicosis murino. Se resalta que en algunos grupos de estudio en ratones, se encontró que posaconazol no fue superior al placebo para el tratamiento de ratones infectados con *R. oryzae*. Sobre la base de los datos de estudios en animales disponibles y la ausencia de datos clínicos, la monoterapia con posaconazol no se puede recomendar como tratamiento primario de la mucormicosis, a diferencia de los datos clínicos disponibles a partir de los estudios de etiqueta abierta de tratamiento de rescate, en los que se sugiere que posaconazol es una opción razonable para pacientes con mucormicosis que son refractarios o intolerantes a la polienos (21), (22).

Sobre las terapias combinadas que usan posaconazol para mucormicosis se encuentran estudios en animales, por ejemplo, un estudio en el que la combinación de posaconazol con amfotericina B mejoró la sobrevida de ratones neutropénicos infectados con *R. oryzae* (29) comparado con una dosis baja de amfotericina en monoterapia (0,3 mg / kg / día) de AMB. Por el contrario, menciona que la terapia de combinación no mostró ninguna ventaja en comparación con una dosis estándar de la AmB monoterapia (0,8 mg / kg / d).

V. DISCUSION

La presente evaluación de tecnología sanitaria buscó evidencia científica acerca de la eficacia y seguridad de posaconazol en el tratamiento de mucormicosis que no responde a amfotericina B deoxicolato o que desarrollan eventos adversos como son: nefrotoxicidad e hipokalemia. Se encontró una guía de práctica clínica, 3 estudios de tipo serie de casos y 1 revision de literatura narrativa amplia. En las revisiones de serie de casos se midió la respuesta a posaconazol en pacientes que ya habían tenido terapia con amfotericina (en alguna de sus formulaciones) y que habían tenido un desenlace negativo: Falla a tratamiento (o refractario) o eventos adversos (o intolerancia) por lo cual el tratamiento debió suspenderse y el paciente pasa a grupo de posaconazol como terapia de rescate en dosis de 800 mg/dia.



La mucormicosis es una infección fúngica potencialmente letal y afecta fundamentalmente a individuos con inmunidad alterada en quienes puede ocasionar infecciones graves e incluso mortales siendo considerada como una de las infecciones micóticas más letales en seres humanos, aun cuando se está en tratamiento (47% según Skiada et al, 2011, y 40% segun Chen et al., 2005, Roden et al 2005, y Spellberg et al., 2005). Además, se ha reportado que la tasa de sobrevivida es de 3% en ausencia de tratamiento segun Roden et al., 2005., mientras que la sobrevivida aumenta notablemente cuando se recibe tratamiento con primera o segunda línea de 60 a 94.7% (30), (24), (23).



La evidencia científica que respalda el uso de posaconazol para el tratamiento de mucormicosis es de muy baja calidad dada la ausencia de ensayos clínicos. La razón de esta escasez de evidencia sólida ha sido explicada debido a la poca frecuencia de mucormicosis que no responde a las diferentes formulaciones de amfotericina o que han desarrollado efectos adversos serios (incluyendo insuficiencia renal). Como se describe en la revisión de Aguirre et al.(31), tanto las formulaciones lipídicas de amfotericina como la amfotericina deoxicolato tienen la capacidad de aumentar la creatinina y hasta duplicar sus niveles basales en pacientes, siendo esta la principal causa para suspensión del tratamiento, haciéndose en estos casos necesario contar con una alternativa diferente de tratamiento. Así, la baja frecuencia de casos puede explicar al menos en parte de la escasez de ensayos clínicos y aún estudios observacionales comparativos de tipo caso control, o cohorte. De hecho, lo único que se ha encontrado son consensos de expertos y estudios de series de casos.

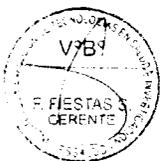
En los tres estudios descritos (20,22,23) (todos ellos, del tipo reporte de casos) se han encontrado limitaciones, además de las propias de las metodologías de tipo series de casos, como la falta de definición de las variables de estudio, (respuesta parcial,

completa), o de información sobre las dosis y medicamentos recibidos antes del cambio de tratamiento; aun así estos reportan cifras similares en cuanto a la respuesta de posaconazol en pacientes con mucormicosis, variando entre 60% a 80% de respuesta parcial o completa con posaconazol como tratamiento de rescate; cifras que deben ser tomadas con cautela debido al diseño y las limitaciones ya discutidas.

En los estudios evaluados no se encontró justificación adecuada ni información acerca de los tiempos de tratamiento con primera línea para determinar refractariedad y pasar a segunda línea, se tomaron en cuenta 7 días de tratamiento con primera línea para la definición de refractariedad. Sin embargo, los investigadores no detallan el sustento de tomar como referencia estos 7 días para determinar refractariedad; por lo cual de acuerdo a las reuniones con los expertos en Essalud autores del presente dictamen, el tiempo de tratamiento con amfotericina deoxicolato debe ser administrado al menos por 3 semanas antes de declarar la refractariedad y decidir pasar a una segunda línea con Mucormicosis.



Se ha evidenciado además en estos estudios que el tratamiento farmacológico es complementario al tratamiento quirúrgico de la mucormicosis, así, el tratamiento quirúrgico reduce el riesgo de muerte hasta en 79% (Skiada et al., 2011-estudio con 230 casos) siendo considerado como un pilar para el tratamiento de la mucormicosis.



En el contexto de carencia de evidencia de calidad para sustentar el uso de posaconazol como la alternativa para pacientes con mucormicosis refractarios o que han desarrollado eventos adversos serios a amfotericina B, se recurre al criterio de expertos con especialistas de Essalud, quienes son parte del equipo redactor de la presente evaluación de tecnología sanitaria. Así, los expertos mencionados coinciden con las recomendaciones de la guía ESCMID y ECMM donde expertos de varios países europeos indican que posaconazol es la alternativa de rescate a los casos que no responden a primera línea de tratamiento o que desarrollan eventos adversos. Los expertos locales además mencionaron que es de tener en cuenta que la mucormicosis es una enfermedad con alta letalidad, cuyas alternativas de tratamiento son limitadas, en el caso de pacientes que ya no pueden seguir el tratamiento con amfotericina, el posaconazol es prácticamente la última alternativa farmacológica disponible en el contexto peruano.

Así, los expertos citados en el presente dictamen, opinan que en ausencia de un tratamiento opcional para este tipo de pacientes y de la baja posibilidad de eventos adversos, el posaconazol es una alternativa a poner disponible en EsSalud. Apuntalan además que debe asegurarse que el uso de este medicamento sea hecho con un seguimiento estrecho de los resultados clínicos que se obtengan de tal manera que permita seguir construyendo el cuerpo de evidencia acerca de la eficacia y seguridad de posaconazol en el tratamiento de este tipo de pacientes para los que el amfotericina B ya no constituye una alternativa. Esto es especialmente relevante dado que una de las

limitaciones del tratamiento con posaconazol es la variabilidad en cuanto a los niveles séricos que alcanza, por lo que se debe asegurar una absorción basándonos en regímenes alimenticios que los favorezcan, por lo que hay que entrenar bien al personal de salud y al paciente.

Otro punto importante mencionado por los expertos es que al constituir el posaconazol un tratamiento vía oral, puede ser administrado ambulatoriamente, reduciendo así el costo total respecto al tratamiento con amfotericina B deoxicolato, el cual requiere que el paciente se encuentre hospitalizado, y además disminuiría los riesgos generados por las hospitalizaciones, teniendo en cuenta que estos pacientes tienen factores que pueden predisponer infecciones intrahospitalarias.

De acuerdo a la estimación de los médicos especialistas de Essalud que se encuentran entre los autores, se cuentan con alrededor de 2 a 4 pacientes que puedan ser candidatos al uso de posaconazol como tratamiento de segunda línea en Mucormicosis, por lo cual, tomando una media de tratamiento de 150 días (5 meses), y dado que de acuerdo a la estimación de tiempo de uso y al observatorio de precios de Digemid cada uno de estos tratamientos ascendería a s./ 89, 250.00, lo que significaría un gasto total para Essalud de S/. 357, 000.00 anuales para proveer tratamiento a cuatro pacientes. Este costo representa una estimación gruesa que debe ser tomada con cautela debido a que se trata de estimaciones hechas por expertos.

Se espera que la proporción de pacientes con mucormicosis aumente con el tiempo, siguiendo la cada vez mayor incidencia de enfermedades crónicas que predisponen a mucormicosis, como diabetes mellitus, pacientes en tratamientos inmunosupresores, entre otros. Esta tendencia es especialmente relevante en nuestro contexto, y en los servicios de salud con este tipo de enfermedades crónicas o enfermedades crónicas como las neoplásicas que requieren tratamiento inmunosupresor con alta carga de enfermedad en el Perú. Es por ello que es de suma importancia que se siga buscando evidencia sobre tratamientos para mucormicosis.

En conclusión, se ha encontrado muy escasa evidencia que sustenta la eficacia y seguridad del posaconazol para pacientes con mucormicosis que no responden al uso de primera línea de amfotericina B, el cual se encuentra en su forma de deoxicolato en el Petitorio Farmacológico de EsSalud, o que han desarrollado eventos adversos serios a ella. La evidencia básicamente proviene de series de casos donde se reporta que entre el 60% y 80% tienen respuesta parcial o completa. Ante la escasez de evidencia, se recurrió a la opinión de expertos, quienes coincidieron con los consensos internacionales que posaconazol es una alternativa apropiada para pacientes en los que no hay respuesta al amfotericina B o que han desarrollado eventos adversos al mismo, especialmente ante el hecho que la mucormicosis es altamente letal y en la que no se tienen otras alternativas farmacológicas en el mercado peruano.



VI. CONCLUSIONES

- En la presente evaluación de tecnología sanitaria no se ha encontrado evidencia directa de calidad que muestre que el posaconazol ofrece beneficios para los pacientes con diagnóstico de mucormicosis con eventos adversos serios al uso de Anfotericina B deoxicolato (AMB). Sin embargo, se ha identificado evidencia indirecta proveniente de revisiones de casos en las cuales el uso de posaconazol como terapia de rescate en mucormicosis ha sido beneficioso para los pacientes que no pueden recibir anfotericina y que no tienen más opción de tratamiento.
- Al ser la mucormicosis una infección que viene incrementando su incidencia en los últimos años, y además con una alta letalidad, es importante contar con herramientas para su rápido diagnóstico y tratamiento. Los estudios presentados si bien no son de una alta calidad debido a la baja prevalencia de la enfermedad, posicionan a posaconazol como un tratamiento de rescate para pacientes con Mucormicosis que no tengan indicación para recibir o a continuar con terapia con Anfotericina deoxicolato debido a intolerancia al tratamiento o a eventos adversos al mismo.
- El costo y la vía de administración podrían ser de beneficio para la elección del tratamiento de los pacientes con mucormicosis que en muchos casos son pacientes que cuentan con enfermedades o tratamientos de fondo que implican inmunidad comprometida. Además, en estos pacientes incrementar las vías de acceso endovenosa siempre significa un riesgo agregado de infecciones.
- Los especialistas infectólogos opinan que el uso de posaconazol en mucormicosis refractaria o con eventos adversos a anfotericina constituiría la única alternativa terapéutica disponible para los pacientes con dicho diagnóstico y en los que el anfotericina B no constituye más una alternativa por falta de respuesta, intolerancia o efectos adversos.
- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluaciones de Tecnologías en Salud e Investigación - IETSI, aprueba, el uso de posaconazol para el manejo de los pacientes con diagnóstico de mucormicosis que hayan presentado eventos adversos o sean refractarios o intolerantes al uso de Anfotericina B Deoxicolato, según lo establecido en el Anexo 1. La vigencia del presente dictamen preliminar es de dos años.



- Dado que la evidencia que respalda este uso de posaconazol en la mucormicosis es aún limitada, se actualizará la evaluación de tecnología sanitaria tanto con nueva evidencia científica publicada como con los datos clínicos de los pacientes que hayan recibido este tratamiento bajo lo establecido en el presente dictamen preliminar. Esta información será tomada en cuenta para efectos de un nuevo dictamen al terminar la vigencia del presente.

- Al no encontrarse evidencia sólida que respalde el uso de posaconazol en menores de 13 años de edad, no se puede recomendar su uso en este grupo etáreo.

- Dado que la evidencia que respalda el uso de posaconazol es aún limitada, se establece que el efecto de posaconazol se evaluará con los datos de los pacientes que lo hayan recibido por el periodo de vigencia de este dictamen para determinar el impacto de su uso en los desenlaces de interés de este dictamen. Esta información será tomada en cuenta en la reevaluación de este medicamento para efectos de un nuevo dictamen al terminar la vigencia del presente Dictamen Preliminar.



VII. RECOMENDACIONES

- Se recomienda que el paciente reciba tratamiento quirúrgico durante el tratamiento.
- Además deberá realizarse un seguimiento a los pacientes en tratamiento, el registro los datos sobre posibles eventos adversos y la respuesta al tratamiento de los siguientes desenlaces clínicos:

Respuesta al tratamiento:

- o completa definida por el cumplimiento de los siguientes criterios
- o Respuesta parcial definida por el cumplimiento de los siguientes criterios
- o Falla al tratamiento
- o Respuesta estable
- o Progresión de la enfermedad

Muerte

Calidad de Vida

Tiempo de hospitalización.

- Se recomienda realizar un seguimiento el dosaje periódico de posaconazol sérico.



VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Skiada A, Pagano L, Groll A, Zimmerli S, Dupont B, Lagrou K, et al. Zygomycosis in Europe: analysis of 230 cases accrued by the registry of the European Confederation of Medical Mycology (ECMM) Working Group on Zygomycosis between 2005 and 2007. *Clin Microbiol Infect.* 2011 Dec;17(12):1859–67.
2. Hibbett DS, Binder M, Bischoff JF, Blackwell M, Cannon PF, Eriksson OE, et al. A higher-level phylogenetic classification of the Fungi. *Mycol Res.* 2007 May;111(Pt 5):509–47.
3. Spellberg B, Ibrahim AS. Recent Advances in the Treatment of Mucormycosis. *Curr Infect Dis Rep.* 2010 Nov;12(6):423–9.
4. Bitar D, Van Cauteren D, Lanternier F, Dannaoui E, Che D, Dromer F, et al. Increasing Incidence of Zygomycosis (Mucormycosis), France, 1997–2006. *Emerg Infect Dis.* 2009 Sep;15(9):1395–401.
5. Lee FY, Mossad SB, Adal KA. Pulmonary mucormycosis: the last 30 years. *Arch Intern Med.* 1999 Jun 28;159(12):1301–9.
6. Kontoyiannis DP, Lewis RE. How I treat mucormycosis. *Blood.* 2011 Aug 4;118(5):1216–24.
7. Tacke D, Koehler P, Markiefka B, Cornely OA. Our 2014 approach to mucormycosis. *Mycoses.* 2014 Sep;57(9):519–24.
8. Skiada A, Pagano L, Groll A, Zimmerli S, Dupont B, Lagrou K, et al. Zygomycosis in Europe: analysis of 230 cases accrued by the registry of the European Confederation of Medical Mycology (ECMM) Working Group on Zygomycosis between 2005 and 2007. *Clin Microbiol Infect.* 2011 Dec;17(12):1859–67.
9. Cornely OA, Arikian-Akdagli S, Dannaoui E, Groll AH, Lagrou K, Chakrabarti A, et al. ESCMID† and ECMM‡ joint clinical guidelines for the diagnosis and management of mucormycosis 2013. *Clin Microbiol Infect.* 2014 Apr;20:5–26.
10. Segal BH, Herbrecht R, Stevens DA, Ostrosky-Zeichner L, Sobel J, Viscoli C, et al. Defining Responses to Therapy and Study Outcomes in Clinical Trials of Invasive Fungal Diseases: Mycoses Study Group and European Organization for Research and Treatment of Cancer Consensus Criteria. *Clin Infect Dis.* 2008 Sep;47(5):674–83.
11. Herbrecht R, Letscher-Bru V, Bowden RA, Kusne S, Anaissie EJ, Graybill JR, et al. Treatment of 21 Cases of Invasive Mucormycosis with Amphotericin B Colloidal Dispersion. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2001 Jul;20(7):0460–6.
12. Greenberg RN, Mullane K, van Burik J -a. H, Raad I, Abzug MJ, Anstead G, et al. Posaconazole as salvage therapy for zygomycosis. *Antimicrob Agents Chemother.* 2006 Jan;50(1):126–33.



13. FDA. Noxafil (posaconazole) Labeling [Internet]. Available from: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/022003s018s020.0205053s002s004.0205596s001s003lbl.pdf
14. Pfaller MA, Messer SA, Hollis RJ, Jones RN. Antifungal Activities of Posaconazole, Ravuconazole, and Voriconazole Compared to Those of Itraconazole and Amphotericin B against 239 Clinical Isolates of *Aspergillus* spp. and Other Filamentous Fungi: Report from SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 2000. *Antimicrob Agents Chemother.* 2002 Apr 1;46(4):1032–7.
15. Dannaoui E, Meis JFGM, Loebenberg D, Verweij PE. Activity of Posaconazole in Treatment of Experimental Disseminated Zygomycosis. *Antimicrob Agents Chemother.* 2003 Nov 1;47(11):3647–50.
16. Ibrahim AS, Gebremariam T, Schwartz JA, Edwards JE, Spellberg B. Posaconazole Mono- or Combination Therapy for Treatment of Murine Zygomycosis. *Antimicrob Agents Chemother.* 2009 Feb 1;53(2):772–5.
17. Walsh TJ, Raad I, Patterson TF, Chandrasekar P, Donowitz GR, Graybill R, et al. Treatment of Invasive Aspergillosis with Posaconazole in Patients Who Are Refractory to or Intolerant of Conventional Therapy: An Externally Controlled Trial. *Clin Infect Dis.* 2007 Jan;44(1):2–12.
18. Thompson GR, Rinaldi MG, Pennick G, Dorsey SA, Patterson TF, Lewis JS. Posaconazole Therapeutic Drug Monitoring: a Reference Laboratory Experience. *Antimicrob Agents Chemother.* 2009 May 1;53(5):2223–4.
19. Gubbins PO, Krishna G, Sansone-Parsons A, Penzak SR, Dong L, Martinho M, et al. Pharmacokinetics and Safety of Oral Posaconazole in Neutropenic Stem Cell Transplant Recipients. *Antimicrob Agents Chemother.* 2006 Jun 1;50(6):1993–9.
20. van Burik J-AH, Hare RS, Solomon HF, Corrado ML, Kontoyiannis DP. Posaconazole is effective as salvage therapy in zygomycosis: a retrospective summary of 91 cases. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 2006 Apr 1;42(7):e61-65.
21. van Burik J-AH, Hare RS, Solomon HF, Corrado ML, Kontoyiannis DP. Posaconazole is effective as salvage therapy in zygomycosis: a retrospective summary of 91 cases. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 2006 Apr 1;42(7):e61-65.
22. Greenberg RN, Mullane K, van Burik J -a. H, Raad I, Abzug MJ, Anstead G, et al. Posaconazole as salvage therapy for zygomycosis. *Antimicrob Agents Chemother.* 2006 Jan;50(1):126–33.
23. Vehreschild JJ, Birtel A, Vehreschild MJGT, Liss B, Farowski F, Kochanek M, et al. Mucormycosis treated with posaconazole: review of 96 case reports. *Crit Rev Microbiol.* 2013 Aug;39(3):310–24.



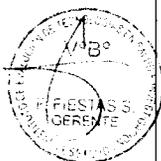
24. Cornely OA, Arikian-Akdagli S, Dannaoui E, Groll AH, Lagrou K, Chakrabarti A, et al. ESCMID† and ECMM‡ joint clinical guidelines for the diagnosis and management of mucormycosis 2013. *Clin Microbiol Infect*. 2014 Apr;20:5–26.
25. Pagano L, Offidani M, Fianchi L, Nosari A, Candoni A, Piccardi M, et al. Mucormycosis in hematologic patients. *Haematologica*. 2004 Feb;89(2):207–14.
26. Walsh TJ, Hiemenz JW, Seibel NL, Perfect JR, Horwith G, Lee L, et al. Amphotericin B lipid complex for invasive fungal infections: analysis of safety and efficacy in 556 cases. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 1998 Jun;26(6):1383–96.
27. Larkin J.A, Montero J.A. Efficacy and safety of amphotericin B lipid complex for zygomycosis. *Infect Med*. 2003(20):201–206.
28. Herbrecht R, Letscher-Bru V, Bowden RA, Kusne S, Anaissie EJ, Graybill JR, et al. Treatment of 21 cases of invasive mucormycosis with amphotericin B colloidal dispersion. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol*. 2001 Jul;20(7):460–6.
29. Rodriguez MM, Serena C, Marine M, Pastor FJ, Guarro J. Posaconazole Combined with Amphotericin B, an Effective Therapy for a Murine Disseminated Infection Caused by *Rhizopus oryzae*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2008 Oct 1;52(10):3786–8.
30. Pagano L, Cornely OA, Busca A, Caira M, Cesaro S, Gasbarrino C, et al. Combined antifungal approach for the treatment of invasive mucormycosis in patients with hematologic diseases: a report from the SEIFEM and FUNGISCOPE registries. *Haematologica*. 2013 Oct 1;98(10):e127–30.
31. Botero Aguirre JP, Restrepo Hamid AM. Amphotericin B deoxycholate versus liposomal amphotericin B: effects on kidney function. In: The Cochrane Collaboration, editor. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2015 [cited 2016 May 31]. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD010481.pub2>



ANEXO N° 1 – Condiciones de uso

La persona a ser considerada para recibir el esquema de Posaconazol a dosis de 3-4mg/kg/día, debe cumplir con los siguientes criterios clínicos (estos criterios deben ser acreditados por el médico tratante al momento de solicitar la aprobación del medicamento al Comité Farmacoterapéutico correspondiente en cada paciente específico):

Diagnóstico/condición de salud	<ul style="list-style-type: none"> - Paciente con diagnóstico (anátomo patológico o cultivo micótico) de Mucormicosis que haya presentado eventos adversos serios (nefrotoxicidad, hipokalemia severa refractaria al tratamiento médico o anemia severa refractaria a terapia transfusional) secundario al uso de Amfotericina B Deoxicolato
Grupo Etario	<ul style="list-style-type: none"> - Mayores de 13 años.
Condición clínica del paciente para ser apto de recibir el medicamento	<ul style="list-style-type: none"> - Si la solicitud es por nefrotoxicidad, el paciente debe cumplir las siguientes condiciones: <ul style="list-style-type: none"> o Presenta un incremento en 2.0 veces el valor de la creatinina sérica en referencia a sus valores basales y además ha alcanzado un nivel igual o mayor a 1.5 mg/dL o No está en hemodiálisis previo al tratamiento con Amfotericina B Deoxicolato. - Si la solicitud es por hipokalemia severa refractaria al tratamiento médico, el paciente debe cumplir las siguientes condiciones: <ul style="list-style-type: none"> o Potasio sérico menor a valores de 2.5mEq/L o Presenta alteraciones electrocardiográficas, ileo paralítico o rabdomiolisis secundarias a hipokalemia severa. o Evidencia laboratorial o clínica documentada de resistencia a reposición adecuada de potasio por más de 24 horas. - Si la solicitud es por refractariedad a la primera línea (falla al tratamiento): <ul style="list-style-type: none"> o El paciente debe haber recibido al menos 3 semanas de tratamiento con primera línea (Amfotericina Deoxicolato).



	<ul style="list-style-type: none"> - Si la solicitud es por anemia severa refractaria a terapia transfusional, el paciente debe cumplir las siguientes condiciones: <ul style="list-style-type: none"> o Hemoglobina menor a 8.0 g/dL o Evidencia laboratorial o clínica documentada que el paciente no mejora a la terapia transfusional
Presentar la siguiente información ADICIONAL debidamente documentada en el expediente del paciente de la solicitud del medicamento.	<ul style="list-style-type: none"> - Valores sérico de potasio al inicio y al final de tratamiento con AMB - Valores de hemoglobina al inicio y al final de tratamiento con AMB - Evaluación de valores de creatinina sérica al inicio y al final de tratamiento con AMB - Hoja amarilla de reacciones adversas
Presentar la siguiente información debidamente documentada cada tres meses y al término de la administración del tratamiento y al seguimiento con el Anexo 07 de la Directiva 003-IETSI-ESSALUD-2015	<ul style="list-style-type: none"> - Seguimiento tomográfico o radiográfico. - Control con cultivo para aislamiento de hongos. - Evolución clínica del cirujano.

