



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° 009-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2017
EFICACIA Y SEGURIDAD DE LAS FORMULACIONES LIPÍDICAS DE AMFOTERICINA B PARA EL TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA DE PACIENTES ADULTOS CON DIAGNÓSTICO DE MUCORMICOSIS



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

Febrero, 2017



EQUIPO REDACTOR:

1. Fabián Alejandro Fiestas Saldarriaga – Gerente, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias- IETSI-ESSALUD
2. Maribel Marilú Castro Reyes - Sub Gerente, Sub Dirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD
3. Verónica Victoria Peralta Aguilar – Directora, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias- IETSI-ESSALUD
4. Patricia Rosario Pimentel Álvarez - Asesora Clínica, Instituto de Evaluación de Tecnologías Sanitarias e Investigación-IETSI- ESSALUD
5. Paola Andrea Rivera Ramírez - Equipo Técnico Evaluador, Sub Dirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD
6. Luis Enrique Hercilla Vásquez – Médico Infectólogo, Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren -ESSALUD



CONFLICTO DE INTERÉS.

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



FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud-EsSalud

CITACIÓN

IETSI-EsSalud. Eficacia y seguridad de las formulaciones lipídicas de amfotericina B para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con diagnóstico de mucormicosis. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 009-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2017. Lima, Perú. 2017

LISTA DE ABREVIATURAS



ABCL Amfotericina B Complejo Lipídico

d-AMB Amfotericina B Desoxicolato

DIGEMID Dirección General de Medicamentos y Drogas

ECA Ensayo clínico aleatorizado

ECIL 3 Tercera Conferencia Europea en Infecciones en Leucemia

ECMM Confederación Europea de Micología Médica

ESCMID Sociedad Europea de Microbiología Clínica y Enfermedades Infecciosas



ETS Evaluación de Tecnología Sanitaria

FDA Food and Drug Administration

L-AMB Amfotericina B liposomal



CONTENIDO

I.	RESUMEN EJECUTIVO	5
II.	INTRODUCCIÓN	7
A.	ANTECEDENTES	7
B.	ASPECTOS GENERALES	8
C.	TECNOLOGIA SANITARIA DE INTERÉS	9
III.	METODOLOGIA	12
A.	ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA	12
B.	TÉRMINOS DE BÚSQUEDA	12
	CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD	13
IV.	RESULTADOS	14
A.	SINOPSIS DE LA EVIDENCIA	15
B.	DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA	16
	GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA	16
	ENSAYOS CLÍNICOS	18
iii.	ESTUDIOS OBSERVACIONALES	19
iv.	ENSAYOS CLÍNICOS CON EVIDENCIA INDIRECTA	20
V.	DISCUSIÓN	25
VI.	CONCLUSIONES	30
VII.	RECOMENDACIONES	31
VIII.	BIBLIOGRAFÍA	32



I. RESUMEN EJECUTIVO

La mucormicosis es una infección oportunista causada por hongos del orden de los Mucorales (clase Zigomycetes). Esta micosis afecta preferentemente a pacientes con algún grado de inmunocompromiso y se caracteriza por tener una rápida evolución, con morbilidad y mortalidad elevadas, cuando no se realiza un diagnóstico temprano y un tratamiento adecuado.

En la actualidad, el Petitorio Farmacológico de EsSalud cuenta con el medicamento amfotericina B desoxicolato, el cual es usado como terapia estándar en pacientes con mucormicosis. Sin embargo, existen reportes de eventos adversos asociados a su administración, especialmente en relación a nefrotoxicidad. Las formulaciones lipídicas de amfotericina B, como la amfotericina B liposomal (L-AMB) y la amfotericina B complejo lipídico (ABCL), han sido propuestas como primera línea de tratamiento para mucormicosis. De esta manera, el objetivo del presente documento fue evaluar la seguridad y eficacia de formulaciones lipídicas de amfotericina B en pacientes con mucormicosis como primera línea de tratamiento.

- Así, en la presente evaluación de tecnología sanitaria no se encontraron estudios primarios de tipo ensayos clínicos que muestren diferencias entre las formulaciones lipídicas de amfotericina B y amfotericina B desoxicolato en cuanto a la eficacia y seguridad en pacientes con mucormicosis.

La evidencia empírica que compara la seguridad de amfotericina B desoxicolato y las formulaciones lipídicas de amfotericina B en pacientes con mucormicosis es muy escasa, lográndose identificar sólo estudios con la formulación L-AMB.

- La preferencia de uso de la amfotericina B liposomal en las guías de práctica clínica identificadas se basa en evidencia indirecta proveniente de estudios realizados en pacientes con otras infecciones micóticas donde se encuentra un mayor riesgo de nefrotoxicidad con la presentación de amfotericina B desoxicolato que con la presentación liposomal, aun cuando esta última presentación no está exenta de producir también dicho tipo de evento adverso, en especial, si son usados a dosis altas, como las recomendadas para el tratamiento de la mucormicosis.
- Los resultados de esta evaluación sugieren que la eficacia y seguridad de la amfotericina B liposomal a dosis mayores a 5 mg/kg/día y la amfotericina B desoxicolato (~ 1 mg/kg/día) en el tratamiento antifúngico de primera línea no difieren significativamente. Además, existe evidencia sólida que sostiene que la eficacia y seguridad de la L-AMB es dosis-dependiente, es decir, a mayor dosis, mayor eficacia, por un lado, pero mayor

DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N° 009-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2017
EFICACIA Y SEGURIDAD DE LAS FORMULACIONES LIPÍDICAS DE AMFOTERICINA B PARA EL TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA DE PACIENTES
ADULTOS CON DIAGNÓSTICO DE MUCORMICOSIS

toxicidad por otro. Esto, sumado a la limitada información existente sobre las dosis óptimas de L-AMB en el tratamiento de la mucormicosis, incrementa la incertidumbre sobre el beneficio neto adicional que ofrece el uso de la L-AMB en comparación al uso de la amfotericina B desoxicolato en el tratamiento de primera línea de la mucormicosis.

Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías Sanitarias e Investigación – IETSI, no aprueba el uso de las formulaciones lipídicas de la amfotericina B como primera línea de tratamiento de la mucormicosis.



II. INTRODUCCIÓN

A. ANTECEDENTES

El presente dictamen expone la evaluación de tecnología de la eficacia y seguridad de las formulaciones lipídicas de amfotericina B para el tratamiento de primera línea de pacientes con diagnóstico de mucormicosis. Así, el médico hematólogo Jaime A. Collins Camones del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, en concordancia con la Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016, envía al Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación - IETSI la solicitud de uso fuera del Peñonero del producto farmacéutico a ser evaluado, según la siguiente pregunta PICO inicial:

P	Varón de 51 años con mucormicosis de paladar duro y rino-sino-orbitaria derecha
I	Formulaciones lipídicas de amfotericina B (en 1era línea)
C	Amfotericina B desoxicolato
O	Desenlaces primarios: <ul style="list-style-type: none"> • Sobrevida global, Tiempo de hospitalización, Necesidad de diálisis Desenlaces secundarios: <ul style="list-style-type: none"> • Fracaso renal agudo, Hipokalemia refractaria, Anemia severa

Con el objetivo de hacer precisiones respecto a los componentes de la pregunta PICO, se llevaron reuniones técnicas con el médico infectólogo, Dr. Luis Enrique Hercilla Vásquez del Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren y representantes del equipo evaluador del IETSI. Las reuniones sostenidas ayudaron para la formulación de la pregunta, estableciéndose como pregunta PICO final la siguiente:

P	Adultos con mucormicosis
I	Formulaciones lipídicas de amfotericina B
C	Amfotericina B desoxicolato
O	Mortalidad, tasa de cura, nefrotoxicidad, creatina sérica, eventos adversos, suspensión del tratamiento

B. ASPECTOS GENERALES

La mucormicosis es una infección oportunista causada por hongos del orden Mucorales (clase Zigomycetes). Esta micosis afecta preferentemente a pacientes inmunocomprometidos o con diabetes mellitus, y se manifiesta por una variedad de síndromes, siendo los más comunes las infecciones de tipo rino-orbital-cerebral y pulmonar. Además, se reconocen cinco formas clínicas adicionales de la infección: gastrointestinal, cutánea, renal, diseminada y con complicación del sistema central nervioso (1).

La mucormicosis rino-orbital-cerebral y pulmonar se adquiere por inhalación de esporas. En los individuos sanos, los cilios transportan estas esporas a la faringe y son eliminados a través del tracto gastrointestinal; mientras que, en los individuos susceptibles, la infección por lo general comienza en los cornetes nasales o los alvéolos (1).

Aunque existe muy poca información epidemiológica sobre la mucormicosis, el número de casos parece haberse incrementado durante la última década, según lo evidenciado en registros de centros de cáncer en los Estados Unidos y Europa (2,3). Además, un estudio en Francia encontró un incremento en la ocurrencia anual de casos de mucormicosis de 0.7 a 1.2 casos por millón de personas durante un período de 10 años (1997-2006) (4). Dicho aumento global, puede deberse al aumento del uso de la quimioterapia y de los esteroides, asociado a un estado inmunocomprometido prolongado (5).

La mortalidad global por mucormicosis varía de 25% a 62% y depende de la forma clínica de la presentación, la enfermedad de base y la extensión de la micosis. El pronóstico en pacientes con mucormicosis pulmonar es peor que el de pacientes con complicación rino-orbital-cerebral, con tasas de mortalidad de hasta 87% (1).

Casi todos los pacientes con mucormicosis invasiva tienen alguna enfermedad subyacente que predispone a la infección e influye en la presentación clínica. Las enfermedades subyacentes más comunes son: diabetes mellitus, en particular con cetoacidosis, tratamiento con glucocorticoides, neoplasias malignas hematológicas, trasplante de células hematopoyéticas, trasplante de órganos sólidos, tratamiento con deferoxamina, sobrecarga de hierro, SIDA, uso de drogas inyectables, trauma/quemaduras y desnutrición (1).

El diagnóstico de mucormicosis es realizado dentro de un contexto clínico apropiado y se basa en la identificación histopatológica de un organismo con una estructura típica de mucorales dentro de un contexto clínico apropiado. El aislamiento del organismo confirma el diagnóstico, no obstante esta prueba es poco sensible dado que a menudo el cultivo no produce crecimiento. La base del tratamiento sigue siendo el desbridamiento quirúrgico, la terapia antifúngica, y la reversión de los factores predisponentes subyacentes (1,3).

En general, la amfotericina B desoxicolato ha sido la base de la terapia para tratar la infección por mucormicosis durante décadas, sin embargo, su perfil de seguridad presenta una limitación significativa para su uso, pues produce nefrotoxicidad mediada por vasoconstricción y por toxicidad tubular directa. En ese sentido, se desarrollaron las formulaciones lipídicas de amfotericina, como la amfotericina B liposomal y la amfotericina B complejo lipídico, las cuales buscan reducir las tasas de nefrotoxicidad producidas por la amfotericina B desoxicolato, y que bajo el supuesto de una menor toxicidad, son administrados en la práctica clínica en dosis más altas y durante períodos de tiempo más largo (6,7).

En ese contexto, el presente documento tiene como objetivo evaluar la eficacia y seguridad de la amfotericina B liposomal o la amfotericina B complejo lipídico para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con diagnóstico de mucormicosis.

C. TECNOLOGIA SANITARIA DE INTERÉS

El grupo de las formulaciones lipídicas abarca dos formulaciones disponibles, las cuales fueron desarrolladas para maximizar la utilidad terapéutica de la terapia estándar con amfotericina B y a su vez reducir la frecuencia de eventos adversos. Los compuestos considerados son:

- Amfotericina B Complejo Lipídico (ABCL/®Abelcet; Enzon Pharmaceuticals).
- Amfotericina B Liposomal (L-AMB/®AmBisome; Gilead) (1).

Tanto la ABCL como la L-AMB actúan mediante la fijación a los esteroides de la membrana celular de los hongos susceptibles, dañando la membrana y aumentando su permeabilidad. Como resultado, se produce el vertido del contenido celular y, finalmente, la muerte celular. Las membranas celulares humanas también contienen esteroides y se cree que la toxicidad reportada con estas formulaciones lipídicas tiene lugar mediante el mismo mecanismo de acción (7).

Cada molécula es diferente en cuanto a su composición y su farmacocinética. La ABCL es el compuesto más grande y gracias a su tamaño, es reconocida y absorbida rápidamente por los macrófagos, quedando secuestrada en tejidos como el hepático y el esplénico. En comparación a la formulación clásica de desoxicolato, la ABCL produce menores concentraciones séricas de amfotericina B circulante en sangre, lo cual se refleja en un aumento de la distribución y depuración de la amfotericina. Es probable que la larga vida media de eliminación terminal refleje una lenta redistribución desde los tejidos (7). La dosis terapéutica recomendada de ABCL para el tratamiento de la mucormicosis en humanos es de 5 mg/kg/día (3,6).

Por otro lado, la L-AMB, dado su tamaño pequeño y carga negativa, evita el reconocimiento por los fagocitos mononucleares. Es así que una sola dosis resulta en una mayor concentración plasmática y una duración mayor en comparación a la amfotericina desoxicolato. La concentración suele ser mayor en hígado y bazo y menor en pulmón y riñón (7). La dosis recomendada de la L-AMB para el tratamiento de la mucormicosis es de 5-10 mg/kg/día (3,6).

Los pocos ensayos clínicos comparativos que se han completado con las formulaciones lipídicas, no han demostrado diferencias clínicas importantes entre estos agentes y la amfotericina B desoxicolato en términos de eficacia, aunque sugieren que existen beneficios significativos sobre la seguridad (7).

La amfotericina B se encuentra en la lista de medicinas esenciales de la Organización Mundial de la Salud, tanto en su formulación clásica de desoxicolato como en la presentación de complejo liposomal, para su uso en el tratamiento antifúngico (8).

La amfotericina B desoxicolato es el único agente antifúngico que ha sido aprobado por la agencia reguladora de medicamentos de Estados Unidos, Food and Drug Administration (FDA) para el tratamiento de primera línea de la mucormicosis. Por su parte, la amfotericina B complejo lipídico (Abelcet) está aprobada por la FDA para el tratamiento de infecciones fúngicas invasivas en pacientes refractarios o intolerantes a la terapia con amfotericina B desoxicolato, y la amfotericina B liposomal (AmBisome), para el tratamiento de: i) la meningitis criptocócica en pacientes infectados por el VIH, ii) infecciones sistémicas causadas por *Aspergillus* sp., *Candida* sp., y/o *Cryptococcus* sp. en pacientes refractarios o intolerantes a la terapia con amfotericina B desoxicolato, y iii) la leishmaniosis visceral, y para el tratamiento empírico en pacientes neutropénicos febriles con infección fúngica presunta (9). Ninguna de las formulaciones lipídicas de amfotericina está aprobada por la agencia europea de medicamentos, European Medicines Agency (EMA), para la condición clínica de interés (10).

La duración del tratamiento de la mucormicosis con amfotericina B debe ser determinado a nivel individual; no obstante, la terapia usualmente continua por al menos 6 a 8 semanas (3).

En el Perú, según la Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas (DIGEMID), existe registro sanitario para la Amfotericina B liposomal 50mg/10ml y la Amfotericina B Complejo Lipídico (AMPHOLIP 50mg) (tabla 1).



DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N° 009-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2017
 EFICACIA Y SEGURIDAD DE LAS FORMULACIONES LÍPIDICAS DE AMFOTERICINA B PARA EL TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA DE PACIENTES
 ADULTOS CON DIAGNÓSTICO DE MUCORMICOSIS

Tabla 1.
 Registro Sanitario las formulaciones lipídicas de amfotericina (11)

Registro Sanitario	Nombre	Forma farmacéutica	Fecha de vencimiento
EE01034	AMFOTERICINA B LIPOSOMAL 50 mg	Polvo para dispersión para perfusión	29/4/2020
E20381	AMPHOLIP 50 mg/10 mL	Concentrado para solución para perfusión	22/2/2018
EE04354	AMPHOLIP 50 mg/10 mL	Suspensión para inyección	22/2/2018

Fuente: Registro Sanitario de Productos Farmacéuticos - DIGEMID.

En la tabla 2 se muestran los costos del tratamiento con amfotericina B desoxicolato y las formulaciones lipídicas L-AMB y ABCL durante 8 semanas para un paciente de 70kg en dosis máximas permitidas.

Tabla 2.
 Costos totales del tratamiento con L-AMB y ABCL para la mucormicosis

Medicamento	Precio por ampolla	Dosis mg/kg/día	Precio por tratamiento ^c
Amfotericina B Desoxicolato 50mg	S/. 34.68 ^b	1mg/kg/día	S/.2,719.00
Amfotericina B Complejo Lipídico 5 mg/mL x 10 mL	S/.574.00 ^b	5mg/kg/día	S/.2,250,080.00
Amfotericina B Liposomal 50mg/10ml	S/. 1,640.00 ^c	5-10mg/kg/día	S/.1,285,760.00




^a Tratamiento definido como terapia durante 8 semanas para un paciente de 70 kg en valores máximos de dosis habituales.

^b Fuente: Central de Abastecimiento de Bienes estratégicos (CEABE) - EsSalud 2015

^c Fuente: Sistema SAP- EsSalud consultado el 28 de febrero de 2017 (12)


III. METODOLOGIA

A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA



Se realizó una búsqueda de la literatura con respecto a la eficacia y seguridad de la amfotericina B liposomal o la amfotericina B complejo lipídico para el tratamiento de mucormicosis. Esta búsqueda se realizó utilizando los meta-buscadores: Translating Research into Practice (TRIPDATABASE), National Library of Medicine (Pubmed-Medline) y Health Systems Evidence. Una vez identificados los artículos que respondían a la pregunta PICO, se pasó a revisar la bibliografía incluida en dichos artículos seleccionados, con la finalidad de identificar evidencia adicional. Adicionalmente, se amplió la búsqueda dentro de bases de datos pertenecientes a grupos que realizan revisiones sistemáticas (RS), evaluación de tecnologías sanitarias (ETS) y guías de práctica clínica (GPC), como la Cochrane Group, The National Institute for Health and Care Excellence (NICE), The Agency for Health care Research and Quality (AHRQ), The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) y The Scottish Medicines Consortium (SMC). Se hizo una búsqueda adicional en www.clinicaltrials.gov, para poder identificar ensayos clínicos en curso o que no hayan sido publicados.



B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA



Para la búsqueda de información que pueda ser empleada para responder a la pregunta PICO, se utilizaron los siguientes términos relacionados a la población de interés, la intervención, el fármaco comparador y los tipos de estudio priorizados. Se emplearon los siguientes términos Mesh y términos generales de lenguaje libre:

- Amphotericin B
- Amphotericin B deoxycholate
- Fungizone
- Liposomal amphotericin B
- AmBisome
- Amphotericin B lipid complex
- Abelcet
- Mucormycosis (MeSH)
- Zygomycosis (MeSH)
- Efficacy
- Safety

- Toxicity
- Nephrotoxicity
- Creatinine
- Adverse events
- Adverse reactions
- Drug toxicities
- Mortality
- Survival




Adicionalmente, se emplearon los filtros correspondientes a meta-análisis, revisiones sistemáticas, ensayos clínicos, estudios comparativos, estudios observacionales, y guías de práctica clínica en línea con los criterios de elegibilidad mencionados en la siguiente subsección. Los artículos producto de esta búsqueda fueron elegidos manualmente tal y como se presenta en el flujograma en la sección IV.



C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD

Se seleccionaron guías de práctica clínica que contengan recomendaciones del tratamiento de pacientes con mucormicosis sin establecer un límite de antigüedad en la búsqueda.

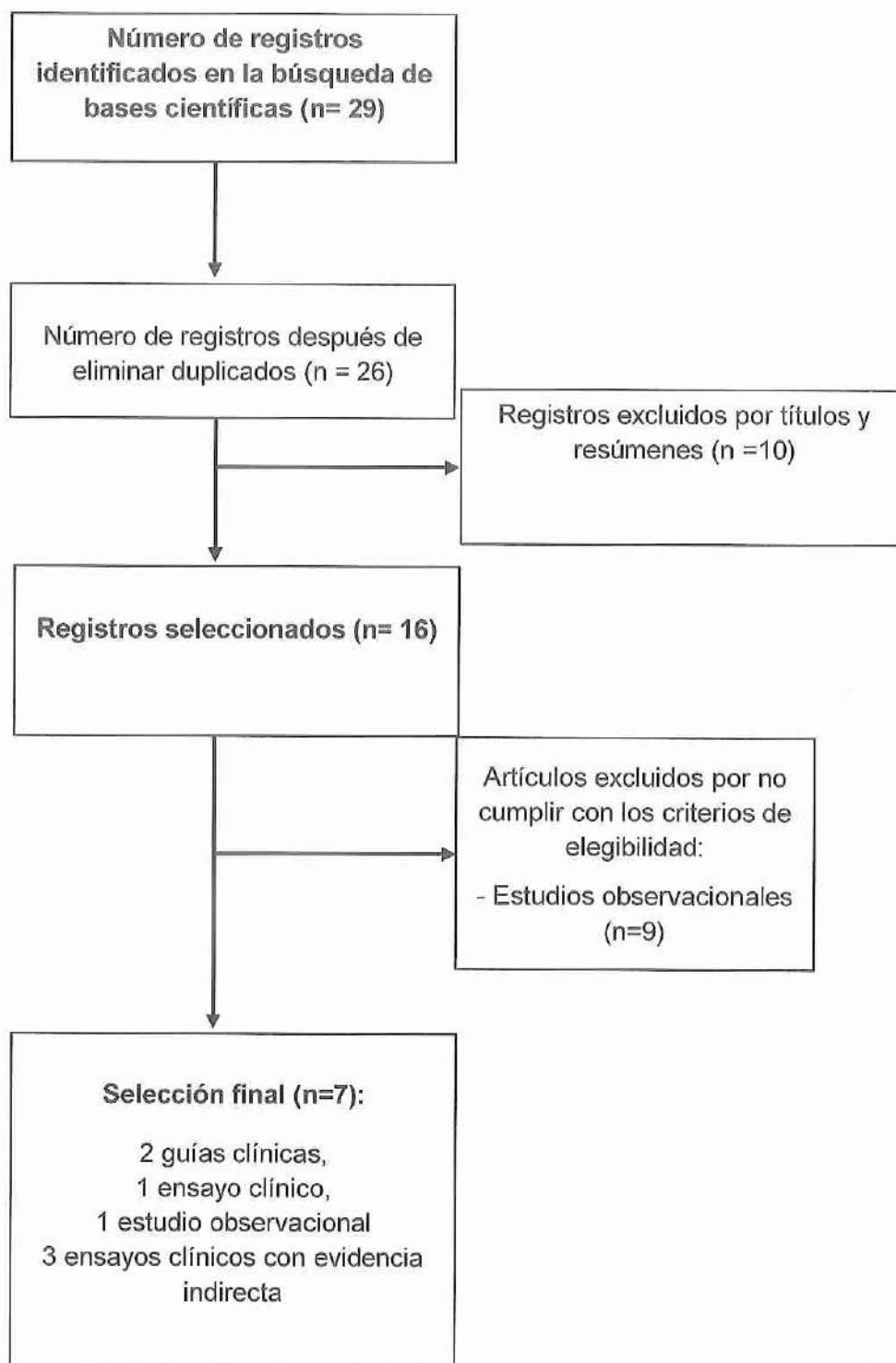
Dado la limitada evidencia de alta calidad que responda directamente a la pregunta PICO, la búsqueda de los estudios se amplió de acuerdo a los siguientes criterios de elegibilidad:

- 
- Ensayos clínicos de un solo brazo sobre la eficacia o seguridad de la L-AMB o la ABCL en pacientes adultos con mucormicosis.
 - Estudios observacionales comparativos sobre la eficacia o seguridad de la L-AMB o la ABCL en comparación con d-AMB como terapia antifúngica única o de primera línea, con no menos de 30 pacientes con mucormicosis (zygomycosis) por cada grupo de intervención.
 - Ensayos clínicos aleatorizados (ECAs) en pacientes adultos con infecciones fúngicas invasivas, en donde se haya evaluado la eficacia y seguridad de la L-AMB (dosis 5-10 mg/kg/día) o la ABCL (dosis 5 mg/kg/día) en comparación con la d-AMB (dosis ≈1 mg/kg/día).

Se incluyeron estudios en idiomas inglés y español, y no se estableció un límite de antigüedad en la búsqueda.


IV. RESULTADOS

FLUJOGRAMA DE SELECCIÓN DE BIBLIOGRAFIA ENCONTRADA




A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA


De acuerdo con la pregunta PICO, se llevó a cabo una búsqueda de evidencia científica con respecto a la eficacia y seguridad de amfotericina B liposomal o amfotericina B complejo lipídico para el tratamiento de mucormicosis. La descripción detallada de los estudios incluidos en la presente evaluación de tecnología sanitaria se muestra en la tabla 3.



Guías de práctica clínica (GPC): Se incluyeron dos GPC: la guía para el manejo de la mucormicosis realizadas por la Sociedad Europea de Microbiología Clínica y Enfermedades Infecciosas (ESCMID) y la Confederación Europea de Micología Médica (ECMM), y la guía para el tratamiento de la mucormicosis en pacientes con neoplasias hematológicas desarrollada en la Tercera Conferencia Europea en Infecciones en Leucemia (ECIL 3).




Evaluaciones de Tecnología Sanitaria (ETS): No se encontraron evaluaciones de tecnologías sanitarias que respondan a la pregunta PICO de la presente evaluación.



Revisiones sistemáticas o meta-análisis: No se encontraron revisiones sistemáticas o meta-análisis que respondan a la pregunta PICO de la presente evaluación.

Ensayos clínicos: Se encontró un ensayo multicéntrico de un solo brazo el cual evaluó la eficacia y seguridad de la amfotericina B liposomal en una dosis de 10 mg/kg/día para el tratamiento inicial de la mucormicosis (Lanternier et al, 2010) (13).



Estudios observacionales: Se encontró un estudio retrospectivo grande que incluyó reportes de pacientes con diagnóstico de mucormicosis confirmada disponibles en la literatura desde el año 1885 (Roden et al., 2005) (14). Nueve estudios observacionales fueron excluidos por no cumplir con los criterios de inclusión (15–23).

Ensayos clínicos con evidencia indirecta: Se identificaron 3 ensayos clínicos aleatorizados (ECAs): el ECA doble ciego realizado por Cornely et al. (2007) (24), el ECA a etiqueta abierta realizado por Leenders et al. (1998) (25), y el ECA doble ciego realizado por Hamill et al. (2010) (26).

Ensayos clínicos en curso o no publicados registrados en clinicaltrials.gov: No se encontraron ensayos clínicos en curso o no publicados en la página web www.clinicaltrials.gov que respondan a la pregunta PICO del presente dictamen.

B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA

i. GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA

Cornely et al., 2013 – “ESCMID and ECMM joint clinical guidelines for the diagnosis and management of mucormycosis 2013” (6)


Esta es una guía de práctica clínica para el diagnóstico y el tratamiento de la mucormicosis elaborada por la Sociedad Europea de Microbiología Clínica y Enfermedades Infecciosas (ESCMID) y la Confederación Europea de Micología Médica (ECMM). La ESCMID/ECMM utilizó un instrumento de graduación para medir la calidad de la evidencia y fuerza de las recomendaciones, en donde la fuerza de las recomendaciones fue medida como A, B, C o D, y la calidad de la evidencia del I al III.

Con respecto al tratamiento de primera línea de la mucormicosis en adultos, la ESCMID/ECMM recomienda el tratamiento antifúngico con amfotericina B liposomal en una dosis mayor o igual a 5 mg/kg/día, basado en un nivel de evidencia II (evidencia de al menos un ensayo clínico no controlado) y una recomendación A (recomendación fuerte sobre su uso). Para los pacientes con complicaciones del sistema nervioso central (SNC), la dosis de L-AMB recomendada es de 10 mg/kg. Con el mismo nivel de evidencia y una recomendación B (recomendación moderada sobre su uso), la ESCMID/ECMM recomienda el uso de amfotericina B complejo lipídico en una dosis de 5 mg/kg para el tratamiento de todos los pacientes con mucormicosis, excepto en el compromiso del SNC. Por otro lado, basado en el nivel de evidencia más alto (nivel de evidencia I, basado en al menos un ensayo clínico aleatorizado), la ESCMID/ECMM no recomienda el uso de amfotericina B desoxicolato para la mucormicosis debido a los potenciales eventos adversos serios.


Con respecto a la evidencia científica que sostienen estas recomendaciones, los elaboradores de la guía mencionan que en estudios hechos en ratones la amfotericina B liposomal mostró ser más efectiva que la formulación desoxicolato para tratar la mucormicosis (27) y ambas formulaciones lipídicas mostraron tener una eficacia antifúngica dosis-dependiente (28). Del mismo modo, se menciona que los estudios que soportan el uso de la ABCL como tratamiento de primera línea para la mucormicosis son escasos y han sido reportados en un limitado número de pacientes, lo cual probablemente conllevó a recomendar el uso de la L-AMB con mayor fuerza que el uso de la ABCL.

En general, esta guía hace recomendaciones basadas en evidencia indirecta, ya sea referenciando estudios en animales o estudios en otras infecciones fúngicas invasivas. Además, las recomendaciones de esta guía no guardaron relación explícita con la evidencia en la que se basaron, pues los elaboradores de la guía recomendaron el uso de las formulaciones


lipídicas de la anfotericina B en altas dosis (5-10 mg/kg/día) y no el uso de la anfotericina B desoxicolato basados en evidencia de baja calidad. Dichas recomendaciones tienen que ser interpretadas con precaución ya que los elaboradores de la guía declararon tener un conflicto de interés de tipo financiero con la empresa farmacéutica que fabrica la L-AMB.




Skiada et al., 2013 – “Diagnosis and treatment of mucormycosis in patients with hematological malignancies: guidelines from the 3rd European Conference on Infections in Leukemia (ECIL 3)” (3)



Esta guía de práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento de la mucormycosis en pacientes con neoplasias hematológicas ha sido desarrollada en la 3ª Conferencia Europea en Infecciones en Leucemia (ECIL 3) por el Grupo de Trabajo sobre Enfermedades Infecciosas del Grupo Europeo para el Trasplante de Sangre y Médula (EBMT-IDWP, por sus siglas en inglés), el Grupo de Enfermedades Infecciosas de la Organización Europea para la Investigación el Tratamiento del Cáncer (EORTC-IDG, por sus siglas en inglés), la Red Europea de Leucemia (ELN, por sus siglas en inglés), y la Sociedad Internacional de Inmunocomprometidos (ICHS). La guía utilizó el instrumento de graduación de la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas para medir la calidad de la evidencia y fuerza de las recomendaciones, en donde la fuerza de las recomendaciones fue medida como A, B o C, y la calidad de la evidencia del I al III.




Con respecto a la terapia antifúngica de primera línea para la mucormycosis, la ECIL 3 recomienda el uso de la L-AMB en dosis de 5-10 mg/kg/día o el uso de la ABCL en dosis de 5-7.5 mg/kg/día con un nivel de evidencia II (evidencia de al menos un ensayo clínico bien diseñado) y una recomendación B (evidencia moderada que respalda la recomendación para su uso). No obstante, se resalta que la L-AMB es preferible en pacientes con infecciones del sistema nervioso central y/o falla renal. Con el mismo nivel de evidencia, pero con una fuerza de recomendación C (evidencia pobre que respalda la recomendación), la ECIL 3 recomienda el uso de la anfotericina B desoxicolato. En la guía se menciona que no se sabe con certeza si el incremento de dosis de las formulaciones lipídicas de anfotericina B conlleva a una mayor eficacia clínica y que la duración del tratamiento debe ser determinado individualmente, no obstante, ésta suele ser de al menos 6 – 8 semanas.




De este modo, esta guía, al igual que la elaborada por la ESCMID/ECMM recomienda el uso de la anfotericina B liposomal o la anfotericina B complejo lipídico como tratamiento de primera línea de la mucormycosis basado en evidencia indirecta o estudios de baja calidad. Esta recomendación debe ser interpretada considerando el alto riesgo de sesgo debido al conflicto de interés de los autores pues la industria farmacéutica que produce la L-AMB financió la ECIL 3.

ii. ENSAYOS CLÍNICOS


Lanternier et al., 2015 – “Prospective pilot study of high-dose (10 mg/kg/day) liposomal amphotericin B (L-AMB) for the initial treatment of mucormycosis” (13)




Este ensayo multicéntrico de un solo brazo evaluó la eficacia y seguridad de la amfotericina B liposomal en una dosis de 10 mg/kg/día para el tratamiento inicial de la mucormicosis. Se reclutaron pacientes en 63 centros de Francia desde junio del 2007 a julio del 2011. El estudio fue financiado por Gilead Sciences, la empresa farmacéutica que produce L-AMB.



Fueron elegibles los pacientes con diagnóstico probable o confirmado de mucormicosis según los criterios propuestos por la Organización Europea para la Investigación y Tratamiento del Cáncer/ Grupo Cooperativo de Infecciones Fúngicas Invasivas y el Grupo de Estudio de Micosis NIAID. Se excluyeron los pacientes con expectativa de vidas menores a 72 horas, gestantes, pacientes en periodo de lactancia, con alergia severa a polieno y con tratamiento curativo previo con amfotericina B o posaconazol mayor a 5 días durante el mes previo.



Los pacientes recibieron L-AMB (AmBisome®, Gilead Sciences) a dosis de 10 mg/kg/día durante 4 semanas conjuntamente con terapia quirúrgica cuando era necesario. Los desenlaces clínicos, radiológicos y micológicos fueron evaluados a las 4 semanas, al final del tratamiento de ocurrir antes de las 4 semanas, y a las 12 semanas. La respuesta fue evaluada por un comité de expertos independiente de acuerdo a los criterios de Herbrecht. Las respuestas parciales y completas fueron consideradas como respuesta favorable, mientras que la enfermedad estable y la falta de respuesta con o sin muerte fue considerada como falla terapéutica. El seguimiento de los pacientes duró 48 semanas.



En total, se incluyeron 40 pacientes en el estudio, de los cuales 34 cumplieron con los criterios de inclusión. La mediana de la edad fue de 53 años. La mayoría de los pacientes tenía neoplasias hematológicas como principal factor de riesgo (53%). Los tipos de infecciones más comunes fueron: pulmonar (29%), rino-orbito-cerebral (26%), cutánea (18%), y diseminada (18%). Las principales especies de Mucorales identificadas fueron *Lichtheimia corymbifera* (22%), *Lichtheimia ramosa compleja* (35%) y *R. arrhizus* (18%).

El 71% de los pacientes fueron sometidos a intervención quirúrgica. La mediana del tiempo entre el comienzo de síntomas y el inicio del tratamiento con L-AMB fue de 46 días (4-367) y la mediana de la duración de la monoterapia con L-AMB fue de 21 días (0-28).

Doce de 33 pacientes (36%) y 14/31 (45%) tuvieron una respuesta favorable a las 4 semanas y 12 semanas respectivamente. La sobrevida global fue de 79% a las 4 semanas, 62% a las 12 semanas y 47% a las 24 semanas.

La seguridad de la L-AMB fue evaluado en 40 pacientes. Los niveles de creatinina se duplicaron (nefrotoxicidad) en 40% de ellos (16/40), lo cual conllevó a la reducción de la dosis en 7 pacientes, la interrupción del tratamiento en 5 y la discontinuación del tratamiento en 1 paciente. Tres meses después del tratamiento, 10 de los 16 pacientes que sufrieron nefrotoxicidad (63%) recuperaron la función normal del riñón, 4 (25%) murieron y 2 (12%) no se recuperaron. Los pacientes también presentaron con frecuencia los siguientes eventos adversos relacionados a L-AMB: hipokalemia < 3mmol/L (40%), gastrointestinales (25%), colestasis (15%) y citopenia (17%). Diez eventos adversos resultaron en interrupción del tratamiento y 3 en la discontinuación del tratamiento. Asimismo, se reportaron 37 eventos adversos severos en 26 pacientes, de los cuales 14 fueron considerados estar relacionados a la L-AMB.

Este estudio es el único que proporciona información sobre la seguridad y eficacia del uso de la L-AMB en altas dosis como terapia de primera línea en condiciones controladas en pacientes con diagnóstico de mucormicosis. Si bien los autores concluyen que el uso de altas dosis de L-AMB (10 mg/kg/día) es tolerable, queda claro que su uso está relacionado a una alta tasa de eventos adversos serios, incluyendo una alta ocurrencia de eventos nefrotóxicos (40%).

iii. ESTUDIOS OBSERVACIONALES

Roden et al., 2005 – “Epidemiology and outcome of zygomycosis: a review of 929 reported cases” (14)

Este estudio retrospectivo revisó los reportes de pacientes con diagnóstico de mucormicosis confirmado, histológicamente o por cultivo, disponibles en la literatura desde el año 1885. Solo se incluyeron los casos con información sobre las condiciones subyacentes, los patrones de infección, los tratamientos quirúrgicos y fúngicos, y la tasa de supervivencia global. El estudio fue financiado por Schering Plough, la empresa farmacéutica que produce posaconazol, y Enzon Pharmaceuticals, la empresa farmacéutica que produce ABCL.

Un total de 929 casos fueron incluidos en el estudio. La edad promedio de los pacientes fue de 38.8 años. La condición subyacente más prevalente fue la diabetes (36%), seguido de ninguna condición subyacente al momento de la infección (19%) y las neoplasias hematológicas (16%). Las infecciones más comunes fueron la rino-orbita-cerebral (37%), la pulmonar (24%) y la cutánea (19%). Las principales especies identificadas pertenecieron a los géneros *Rhizopus* (47%) y *Mucor* (17%).

Quinientos treinta y dos pacientes (57%) recibieron tratamiento antifúngico con d-AMB y ciento dieciséis (12%) con L-AMB. Cuatrocientos setenta (51%) de los pacientes recibieron

tratamiento antifúngico en combinación con intervención quirúrgica. La sobrevida global fue de 61% y 69% en los pacientes tratados con d-AMB y L-AMB, respectivamente ($p=0.113$). No se reportaron desenlaces con respecto a la seguridad de los tratamientos.

En el modelo multivariado, tanto el uso de la d-AMB como de la L-AMB, en comparación a no recibir tratamiento, estuvo relacionado a un menor riesgo de mortalidad: OR para d-AMB = 0.21 (IC95%, 0.13 – 0.35), $p<0.001$; OR para L-AMB = 0.10 (IC95%, 0.04 – 0.24), $p<0.001$.

Este estudio, con diseño retrospectivo, tiene el mayor número de pacientes con mucormicosis encontrado en la literatura científica disponible. Los resultados sugieren que la eficacia de la d-AMB y la L-AMB en el tratamiento de la mucormicosis son similares en términos de mayor sobrevida global. Entre las limitaciones del estudio resalta el diseño retrospectivo, por lo que los hallazgos podrían no ser el resultado del tratamiento con la d-AMB o la L-AMB sino más bien el resultado de un conjunto de factores de confusión o sesgo de detección.

iv. ENSAYOS CLÍNICOS CON EVIDENCIA INDIRECTA

Cornely et al., 2007 – “Liposomal Amphotericin B as initial therapy for invasive mold infection: a randomized trial comparing a high-loading dose regimen with standard dosing (AmBiload trial)” (24)

Este ensayo clínico doble ciego incluyó 201 pacientes con diagnóstico probable o confirmado de infección fúngica invasiva, 97% de ellos con aspergilosis. El tratamiento con L-AMB se asignó aleatoriamente, resultando en 107 pacientes tratados con dosis de 3mg/kg/día y 94 pacientes tratados con dosis de 10mg/kg/día durante un periodo de 14 días. Después de este periodo, todos los pacientes recibieron una dosis de 3mg/kg/día a etiqueta abierta hasta que el investigador determinara el fin del tratamiento.

La principal condición subyacente fueron las neoplasias hematológicas (93%) y el principal sitio de infección fue el pulmón (91%). La mediana de la duración del tratamiento fue de 15 días (rango, 1-60 días) en el grupo de dosis estándar (3mg/kg) y de 14 días (rango, 1-57 días) en el grupo de alta dosis (10mg/kg).

El 50% (54/107) y 46% (43/94) de los pacientes presentó una respuesta favorable al final del tratamiento en el grupo de dosis estándar y alta dosis respectivamente (diferencia, 4%; intervalo de confianza al 95%, -10% a 18%; $p>0.05$); y las respectivas tasas de sobrevida global fueron de 72% (77/107) y 59% (56/94) a las 12 semanas (diferencia, 13%; intervalo de confianza al 95%, -0.2% a 26%; $p>0.05$). Ésta última diferencia, si bien no significativa, tuvo una tendencia hacia una menor sobrevida global en el grupo de alta dosis de L-AMB.

Por otro lado, se observó una mayor tasa de nefrotoxicidad en los pacientes tratados con alta dosis de L-AMB en comparación a los tratados con dosis estándar (31% vs 14%; $p < 0.01$). La hipokalemia de grado 3 (niveles de potasio en sangre $< 3.0 \text{ mmol/L}$) también ocurrió en mayor frecuencia en el grupo de alta dosis (30% vs 16%; $p = 0.015$), así como también la discontinuación del tratamiento debido a eventos adversos (32% vs 20%; $p = 0.035$).

La razón por la que este estudio fue incluido en la presente evaluación de tecnología sanitaria, radica en la relación encontrada entre la dosis de L-AMB y la toxicidad relacionada al tratamiento. Los resultados del ensayo ponen en manifiesto que las altas dosis de L-AMB (10 mg/kg/día) en el tratamiento de infecciones fúngicas invasivas, como lo es la mucormicosis, conllevan a una mayor tasa de eventos de nefrotoxicidad, hipokalemia de grado 3 y discontinuación del tratamiento debido a eventos adversos con respecto al régimen estándar de L-AMB (3mg/kg/día).

Entre las principales fortalezas de este estudio resalta la asignación aleatorizada, el uso de doble ciego y método de ocultación adecuado, características similares al inicio del estudio, el análisis por intención a tratar y la revisión independiente de la información.

Leenders et al., 1998 – “Liposomal amphotericin B compared with amphotericin B deoxycholate in the treatment of documented and suspected neutropenia-associated invasive fungal infections” (25)

Este ensayo clínico aleatorizado y de etiqueta abierta comparó la eficacia clínica y seguridad de la amfotericina B liposomal (5mg/kg/día) y la amfotericina B desoxicolato (1mg/kg/día) en el tratamiento de infecciones fúngicas invasivas en pacientes neutropénicos. El tratamiento asignado fue administrado durante 14 días, después del cual las dosis de L-AMB y d-AMB podían ser reducidas a 3mg/kg/día y 0.7mg/kg/día, respectivamente, si el recuento de neutrófilos era mayor a $0.5 \times 10^9/l$.

Un total de 66 pacientes (34 en el grupo L-AMB y 32 en el grupo d-AMB) fueron enrolados en el estudio, de los cuales 51 (77%) presentaron diagnóstico de aspergilosis (11 diagnóstico documentado de *Aspergillus* spp. y 40 diagnóstico sospechoso de aspergilosis pulmonar). La mediana de la duración del tratamiento fue de 14.5 días (rango 2 – 149) para los pacientes tratados con L-AMB y de 16.5 días (rango 4 – 76) para los pacientes tratados con d-AMB. Al término del tratamiento, 21/32 pacientes (66%) y 19/34 pacientes (56%) tuvieron una respuesta favorable en el grupo L-AMB y d-AMB respectivamente, diferencia que fue estadísticamente significativa ($p > 0.05$). La tasa de sobrevida global tampoco mostró diferir significativamente entre ambos grupos (78% vs 62%; $p = 0.190$). Por otro lado, se observó una mayor tasa de nefrotoxicidad en los pacientes tratados con d-AMB en comparación a los tratados con L-AMB

(41% vs 12%; $p=0.001$); no obstante, la discontinuación del tratamiento debido a eventos adversos y la hipokalemia (< 2.5 mmol/L) no difirió significativamente entre ambos grupos [13% (7/54) vs 6% (3/52), $p=0.310$; 20% (11/54) vs 19% (10/52), $p>0.005$].

Si bien este estudio no responde a la pregunta PICO de la presente evaluación de tecnología sanitaria, fue incluido por comparar la eficacia clínica y la seguridad de las intervenciones de interés a las dosis recomendadas por las guías de práctica clínica para mucormicosis (d-AMB 1 mg/kg/día vs L-AMB ≥ 5 mg/kg/día). Los resultados del estudio sugieren que las tasas de respuesta favorable y sobrevida global no difieren significativamente entre los pacientes tratados con d-AMB y con L-AMB, a las dosis recomendadas para el tratamiento de la mucormicosis. Con respecto a la seguridad, los resultados del estudio mostraron una mayor tasa de nefrotoxicidad en los pacientes tratados con d-AMB, la cual fue estadísticamente significativa. Estos hallazgos deben ser tomados con precaución dado el alto riesgo de sesgo de detección del estudio debido al diseño de etiqueta abierta (i.e., tanto los pacientes como los investigadores tuvieron conocimiento del tratamiento que fue administrado).

Hamill et al., 2010 – “Comparison of 2 doses of liposomal amphotericin B and conventional amphotericin B desoxicolato for the treatment of AIDS-associated acute cryptococcal meningitis: a randomized, double-blind clinical trial of efficacy and safety” (26)

Este ensayo clínico aleatorizado, multicéntrico y doble ciego evaluó la eficacia clínica y la seguridad de dos dosis de amfotericina B liposomal versus la amfotericina B desoxicolato en pacientes VIH positivos con meningitis criptocócica.

Los tratamientos fueron asignados aleatoriamente resultando en 87 pacientes tratados con d-AMB a 0.7 mg/kg/día, 86 pacientes tratados con L-AMB a 3 mg/kg/día y 94 pacientes tratados con L-AMB a 6 mg/kg/día, todos tratados por un periodo de 14 días. Al final del este periodo, todos los pacientes recibieron fluconazol (400mg) hasta completar las 10 semanas de terapia activa. Los desenlaces de eficacia evaluados fueron los siguientes: i) la respuesta micológica favorable, definido como resultados negativos en el cultivo del líquido cefalorraquídeo (LCR), ii) la respuesta clínica favorable, definido como la ausencia o mejora significativa en los síntomas y signos de la meningitis, y iii) la respuesta terapéutica favorable, definido como una respuesta clínica favorable más una respuesta micológica favorable.

A las 10 semanas, la respuesta micológica favorable fue de 78.7% (48/61), 70.7% (53/75) y 60% (36/60) en los grupos d-AMB, L-AMB 6mg/kg y L-AMB 3mg/kg, respectivamente (diferencia del tratamiento para d-AMB vs L-AMB 6, $p>0.05$; diferencia del tratamiento para d-AMB vs L-AMB 3, $p=0.031$), la respuesta clínica favorable se logró en el 81.5% (44/54), 72.9%

DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N° 009-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2017
EFICACIA Y SEGURIDAD DE LAS FORMULACIONES LIPÍDICAS DE AMFOTERICINA B PARA EL TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA DE PACIENTES
ADULTOS CON DIAGNÓSTICO DE MUCORMICOSIS

(43/59) y 70.5% (31/44) de los pacientes tratados con d-AMB, L-AMB 6mg/kg y L-AMB 3mg/kg, respectivamente (sin diferencias significativas entre los tres grupos), y la respuesta terapéutica favorable fue de 75.5% (40/53), 73.7% (42/57) y 67.5% (27/40) en los pacientes tratados con d-AMB, L-AMB 6mg/kg y L-AMB 3mg/kg, respectivamente (sin diferencias significativas entre los tres grupos). Además, la tasa de sobrevida global fue similar entre los tres grupos (88.5% para el grupo d-AMB, 90.4% para el grupo L-AMB 6 y 86% para el grupo L-AMB 3).

La tasa de nefrotoxicidad fue significativamente menor en los pacientes que recibieron la L-AMB a 3mg/kg/día que en los pacientes que recibieron la d-AMB (14.9% vs 33.3%, $p=0.004$); no obstante, ésta no mostró ser significativamente diferente entre el grupo que recibió la L-AMB 6 y el grupo que recibió la d-AMB (21.3% vs 33.3% $p=0.066$). La discontinuación del tratamiento debido a eventos adversos ocurrió en el 4.6%, 2.1% y 3.5% de los pacientes tratados con d-AMB, L-AMB 6mg/kg y L-AMB 3mg/kg, respectivamente, sin diferencias significativas entre los tres grupos.

Este estudio fue incluido en la presente evaluación de tecnología sanitaria por brindar información sobre la eficacia y seguridad de la amfotericina B liposomal versus dos dosis de amfotericina B desoxicolato, incluyendo una alta dosis de 6mg/kg/día, la cual se encuentra dentro del rango de lo recomendado por las guías de práctica clínica para el tratamiento de la mucormicosis (5-10 mg/kg/día). Así, los resultados de este estudio demuestran que la tasa de respuesta favorable, sobrevida global, nefrotoxicidad y discontinuación del tratamiento debido a eventos adversos no difirió significativamente entre los pacientes que recibieron amfotericina B desoxicolato y amfotericina B liposomal a dosis de 6 mg/kg. Es decir, según los resultados de este estudio de alta calidad metodológica, no existen suficientes agrúmenos que permitan concluir que la L-AMB a dosis de 6 mg/kg/día es más eficaz y seguro que la d-AMB a dosis de 0.7 mg/kg/día.

Entre las principales fortalezas de este estudio resalta la asignación aleatorizada, el uso de doble ciego y método de ocultación adecuado, características similares al inicio del estudio, y el análisis por intención a tratar.



Tabla 3.

Diseños clínicos de los estudios incluidos en el presente dictamen sobre la eficacia y seguridad de las formulaciones lipídicas de la amfotericina B.

Condicción clínica	Rodén et al., 2005 (14) (observacional: revisión iteraria)		Lanternier et al., 2015 (13) (ensayo clínico de un solo brazo)	Cornely et al., 2007 (24) (ECA doble ciego)		Leenders et al., 1998 (25) (ECA etiqueta abierta)		Hamill et al., 2010 (26) (ECA doble ciego)	
	Mucormicosis confirmada	Mucormicosis confirmada	Mucormicosis probable o confirmada	Infecciones fúngicas invasivas (97% aspergilosis)	Infecciones fúngicas invasivas en pacientes neutropénicos	Meningitis criptocócica en pacientes HIV positivos			
Terapia, n° pacientes	d-AMB (n=532)	L-AMB (n=116)	L-AMB (n=40)	L-AMB (n=115)	L-AMB (n=52)	d-AMB (n=87)	L-AMB (n=94)		
Dosis diaria	No reporta	No reporta	10 mg/kg	3 mg/kg	1 mg/kg	0.7 mg/kg	6 mg/kg		
Respuesta favorable (%), tiempo	No reporta	No reporta	14/31 (45%), 12 sem	54/107 (50%), ~2 sem	19/34 (56%), ~2 sem	48/61 (79%), 10 sem	53/75 (71%), 10 sem		
Valor p	-	-	-	p>0.050	p>0.050	p>0.050	p>0.050		
Sobrevida global (%), tiempo	324/532 (61%), no reporta	80/116 (69%), no reporta	21/34 (62%), 12 sem	77/107 (72%), 12 sem	21/34 (62%), no reporta	77/87 (89%), 10 sem	85/94 (90%), 10 sem		
Valor p	p>0.050	p>0.050	-	p>0.050	p=0.185	p=0.809			
Nefrotoxicidad (%)	No reporta	No reporta	16/40 (40%)	16/115 (14%)	22/54 (41%)	29/87 (33.3%)	20/94 (21.3%)		
Valor p	-	-	-	p=0.004	p=0.001	p=0.066			
Discontinuación del tratamiento debido a EA (%)	No reporta	No reporta	3/40 (7.5%)	23/115 (20%)	7/54 (13%)	4/87 (4.6%)	2/94 (2.1%)		
Valor p	-	-	-	p=0.035	p=0.310	p>0.050			



V. DISCUSIÓN

El presente dictamen preliminar recoge evidencia científica disponible a febrero del 2017 sobre la eficacia y seguridad de las formulaciones lipídicas de amfotericina B, en comparación a la amfotericina B desoxicolato, en el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con mucormicosis. Se consideraron como desenlaces clínicos de relevancia a la sobrevivida global, la nefrotoxicidad y la tasa de discontinuación del tratamiento debido a eventos adversos.

Las formulaciones lipídicas de amfotericina B disponibles en el mercado peruano son la amfotericina B liposomal (L-AMB) y la amfotericina B complejo lipídico (ABCL), debido a lo cual nuestra búsqueda sistemática se limitó a estas dos formulaciones en las dosis recomendadas por las guías de práctica clínica. Así, no se identificaron ensayos clínicos aleatorizados que hayan evaluado la eficacia y seguridad de la L-AMB o la ABCL en comparación a la amfotericina B desoxicolato en pacientes con mucormicosis.

Nuestra búsqueda sistemática identificó dos guías de práctica clínica (3,6) que brindaron recomendaciones sobre el tratamiento de primera línea de la mucormicosis basadas en evidencia indirecta o de baja calidad, incluyendo estudios observacionales retrospectivos, series de casos, y ensayos clínicos en animales o en otras infecciones fúngicas invasivas. Pese a ello, tanto la ESCMID/ECMM como la ECIL3 recomiendan el uso de la L-AMB y ABCL sobre el uso de la amfotericina B desoxicolato. Es más, la ESCMID/ECMM recomienda el uso de la L-AMB por sobre la ABCL aun cuando el nivel de evidencia que soporta el uso de ambas fue considerado similar. Si bien éstas recomendaciones se basan en una supuesta menor toxicidad con respecto a la amfotericina B desoxicolato, tanto la ESCMID/ECMM como la ECIL3 terminan por recomendar su uso a altas dosis (mayor o igual a 5 mg/kg/día para la L-AMB y 5 mg/kg/día para la ABCL) a pesar de conllevar a una alta toxicidad renal como ha sido mostrado en estudios identificados en la presente evaluación (13,26). Las altas dosis recomendadas podrían haber sido realizadas en el marco de una relación dosis-eficacia, según lo reportado en ratones con mucormicosis (27,28). Además, es importante recalcar que las recomendaciones de estas dos guías deben ser interpretadas con precaución pues los elaboradores de ambas guías declararon un importante conflicto de con la empresa farmacéutica que produce la L-AMB.

Dado la limitada evidencia científica de alta calidad que responda la pregunta PICO planteada en la presente evaluación de tecnología sanitaria, nuestra búsqueda incluyó estudios experimentales de un solo brazo o retrospectivos comparativos con no menos de 30 pacientes con mucormicosis por cada grupo de intervención, identificándose de este modo solo estudios que evaluaron la eficacia de la L-AMB.



El estudio de Lanternier et al. (2010) fue el único que proporcionó evidencia sobre la seguridad y eficacia del uso de la L-AMB como terapia de primera línea en condiciones controladas en pacientes con diagnóstico de mucormicosis (13). La dosis evaluada fue de 10 mg/kg/día, la cual se basó en los resultados de previos estudios realizados en ratones con mucormicosis, en donde la dosis de 10 mg/kg/día fue más efectiva que las dosis de 5 y 1 mg/kg/día en términos de mayor respuesta antifúngica. A pesar de que los resultados del estudio mostraron que la intervención a altas dosis era altamente tóxica (40% de pacientes sufrieron nefrotoxicidad), Lanternier et al. concluyeron que la intervención era tolerable y que los resultados deberían ser utilizados como base para futuros ensayos clínicos. Cabe resaltar que los hallazgos de este estudio no permiten determinar el beneficio del uso de la L-AMB con respecto al uso de la d-AMB dado que estos tratamientos no fueron comparados directamente.

El estudio retrospectivo con el mayor número de pacientes con mucormicosis encontrado en la literatura científica disponible fue realizado por Roden et al. (2005) (14). Este estudio comparó la eficacia clínica de la L-AMB (116 pacientes) versus la d-AMB (532 pacientes) en términos de mayor sobrevida global, mostrando que ambos tratamientos tienen una eficacia similar (69% versus 69%, $p > 0.05$) y reducen el riesgo de mortalidad. Si bien en el estudio no se mencionan las dosis de las intervenciones administradas, en la rutina clínica, las medianas de las dosis de L-AMB y d-AMB administradas para la mucormicosis son de 5 mg/kg/día (16,17) y 1 mg/kg/día (15), respectivamente. La nefrotoxicidad de los tratamientos no fue evaluada en este estudio.

Los estudios retrospectivos comparativos con un número limitado de pacientes fueron excluidos de la presente evaluación, debido a la gran incertidumbre de los resultados reportados. Por ejemplo, el estudio de Gleissner et al. (2004) encontró que la sobrevida global de los pacientes tratados con L-AMB (16 pacientes) y d-AMB (62 pacientes) fue de 62.5% y 39%, respectivamente (22), diferencia que no mostró ser estadísticamente significativa. Además, estos resultados estuvieron altamente sesgados debido a que las características basales de ambos grupos de comparación no eran similares pues el grupo de L-AMB estaba constituido por personas de menor edad y mayor tasa de intervenciones quirúrgicas en comparación al grupo de d-AMB (28.5 años versus 52 años y 37.5% versus 3%, respectivamente), factores que han mostrado estar asociados a una mayor sobrevida global (14,16). De igual manera, Skiada et al. (2011) encontraron que la sobrevida global de los pacientes tratados con L-AMB (68 pacientes) y d-AMB (12 pacientes) fue de 78% y 52%, respectivamente (16); no obstante, las diferencias encontradas tampoco mostraron ser estadísticamente significativas. Por otro lado, Sun et al. (2010) encontraron que el uso de formulaciones lipídicas (26 pacientes: L-AMB, 18 pacientes; ABCL, 6 pacientes; ABDC, 2 pacientes), en comparación al uso de la amfotericina B desoxicolato (47 pacientes), reducía el riesgo de mortalidad significativamente en pacientes con mucormicosis (19). No obstante, los autores no detallaron si se trataba de pacientes tratados con formulaciones lipídicas como tratamiento de primera o de segunda línea.



Es importante resaltar que los resultados provenientes de estudios retrospectivos pueden estar sesgados por múltiples factores de confusión no controlados, por lo que no pueden ser atribuidos de manera confiable al tratamiento de los agentes antifúngicos evaluados. Además, estos tipos de estudios tienen un mayor riesgo de tener sesgo de detección, en donde un investigador podría o no favorecer los resultados para una determinada intervención. Debido a ello los resultados de estos estudios tienen que ser tomados con precaución.



Dado que los estudios identificados en pacientes con mucormicosis no proporcionaron información sobre la seguridad comparativa de las formulaciones lipídicas de la amfotericina B versus la amfotericina B desoxicolato, la búsqueda se amplió a ensayos clínicos aleatorizados en pacientes con infecciones fúngicas invasivas que comparen la seguridad de estas intervenciones a las dosis recomendadas por las guías de práctica clínica.

Así, nuestra búsqueda sistemática ampliada identificó 3 ensayos clínicos aleatorizados: el ECA doble ciego realizado por Cornely et al. (2007), el ECA a etiqueta abierta realizado por Leenders et al. (1998), y el ECA doble ciego realizado por Hamill et al. (2010). La relevancia del estudio de Cornely radica en la relación encontrada entre la dosis de L-AMB y la toxicidad relacionada al tratamiento (24). Los resultados de este estudio demuestran que las altas dosis de L-AMB (10 mg/kg/día) en el tratamiento de infecciones fúngicas invasivas, como lo es la mucormicosis, conllevan a una mayor tasa de nefrotoxicidad (31% versus 14%, $p < 0.005$), hipokalemia de grado 3 (30% versus 16%, $p < 0.05$) y discontinuación del tratamiento debido a eventos adversos (32 versus 20%, $p < 0.005$). Si bien la mortalidad no difirió significativamente entre ambos grupos, ésta tuvo una tendencia a ser mayor en el grupo de los pacientes tratados con altas dosis de L-AMB (41% versus 28%, $p > 0.05$). Estos resultados se condicen con la alta toxicidad reportada por Lanternier et al. para pacientes con mucormicosis tratados con altas dosis de L-AMB (40% de nefrotoxicidad). En consecuencia, queda claro que el uso de altas dosis de L-AMB para el tratamiento de mucormicosis está relacionado con mayores tasas de nefrotoxicidad.



Los estudios de Leenders et al. y Hamill et al. fueron los únicos que proporcionaron información sobre la seguridad y eficacia de las intervenciones de interés a las dosis recomendadas por las guías de práctica clínica para mucormicosis (d-AMB 1 mg/kg/día vs L-AMB ≥ 5 mg/kg/día). Leenders et al. encontraron que la respuesta favorable y la supervivencia global mediante el uso de la d-AMB (1 mg/kg/día) y la L-AMB (5 mg/kg/día) en pacientes neutropénicos con infecciones fúngicas no difirieron significativamente (25). No obstante, reportaron una mayor tasa de nefrotoxicidad en los pacientes tratados con d-AMB (41% versus 12%, $p < 0.05$). Estos hallazgos deben ser tomados con cautela dado el alto riesgo de sesgo de detección identificado en el estudio, pues tanto los pacientes como los investigadores tenían conocimiento de las intervenciones asignadas.

De igual modo, los resultados de Hamill et al. mostraron que las tasas de respuesta favorable y sobrevida global no difirieron significativamente entre los pacientes neutropénicos con infecciones fúngicas invasivas tratados con amfotericina B desoxicolato 0.7 mg/kg/día y los tratados con amfotericina B liposomal en dosis de 3 mg/kg y 6 mg/kg; no obstante, se observó una tendencia hacia una mayor tasa de respuesta favorable en el grupo tratado con d-AMB (26). De hecho, la respuesta antimicótica a las 10 semanas fue significativamente menor en los pacientes tratados con bajas dosis de L-AMB (79% versus 60%, $p < 0.05$) pero no en los pacientes tratados con altas dosis de L-AMB (79% versus 71%, $p < 0.05$). Estos resultados son similares a los encontrados en modelos en ratones (27,28), en donde la eficacia de la L-AMB resultó ser dosis-dependiente. Por otro lado, si bien Hamill et al. reportaron una mayor tasa de nefrotoxicidad en el grupo tratado con d-AMB en comparación al grupo tratado con bajas dosis de L-AMB, esta diferencia no mostró ser estadísticamente significativa en comparación al grupo de pacientes tratados con L-AMB a altas dosis. De este modo, los resultados de este estudio no permiten afirmar que el uso de altas dosis de amfotericina B liposomal (6mg/kg/día o mayores) conlleve a una menor nefrotoxicidad en comparación al uso de la amfotericina B (0.7 mg/kg/día), y ponen en tela de juicio las recomendaciones realizadas por los elaboradores de las guías de práctica clínica identificadas para el tratamiento de la mucormicosis. Los resultados de Hamill et al., además, se condicen con lo encontrado por Conerly et al. y Lanternier et al., proporcionando, así, robustez a la aseveración de que la L-AMB tiene una nefrotoxicidad dosis-dependiente. En consecuencia, queda claro de que el uso de la L-AMB en altas dosis, por un lado, conlleva a una mayor respuesta antimicótica, pero, por otro, aumenta la ocurrencia de eventos nefrotóxicos.

Con respecto a la calidad de la evidencia, el estudio de Hamill et al. fue el que presentó un menor riesgo de sesgo en los resultados reportados dado su diseño aleatorizado y doble ciego. Además, este estudio fue el único que evaluó la respuesta antifúngica (i.e., resultados negativos en los cultivos de LCR), un desenlace altamente objetivo que reduce el riesgo de sesgo de detección. La respuesta favorable reportado en los demás estudios incluidos en la presente ETS se basó en la ausencia total o parcial de síntomas o signos de la infección fúngica invasiva, desenlace que puede estar relacionado a un mayor riesgo de sesgo debido a la subjetividad de la medida. En consecuencia, los hallazgos del estudio de Hamill et al. fueron considerados de alta relevancia e influenciaron en mayor medida la conclusión dictaminada por el comité evaluador del presente dictamen. Por otro lado, si bien todos los estudios que aportan evidencia directa fueron de baja calidad metodológica, las estimaciones de Roden et al. fueron consideradas las más precisas debido al gran tamaño de muestra utilizado.

De este modo, la evidencia científica directa e indirecta sugiere que la eficacia y seguridad de la amfotericina B liposomal a dosis mayores a 5 mg/kg/día y la amfotericina B desoxicolato (~ 1 mg/kg/día) en el tratamiento antifúngico de primera línea no difieren significativamente (14,26). Además, existe evidencia sólida que sostiene que la eficacia y seguridad de la L-AMB es dosis-dependiente (24,26–28), es



DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N° 009-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2017
EFICACIA Y SEGURIDAD DE LAS FORMULACIONES LÍPIDICAS DE AMFOTERICINA B PARA EL TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA DE
PACIENTES ADULTOS CON DIAGNÓSTICO DE MUCORMICOSIS

decir, a mayor dosis, mayor eficacia, por un lado, pero mayor nefrotoxicidad por otro. Esto, sumado a limitada información existente sobre las dosis óptimas de L-AMB en el tratamiento de la mucormicosis, aumenta la incertidumbre sobre el beneficio neto adicional que ofrece el uso de la L-AMB en comparación al uso de la amfotericina B desoxicolato en el tratamiento de primera línea de la mucormicosis.

Por lo tanto, no se puede concluir que las formulaciones lipídicas de la amfotericina B en el tratamiento de primera línea de la mucormicosis proporcionen un beneficio adicional tangible en desenlaces de alta relevancia desde la perspectiva del paciente como son la sobrevida global y la nefrotoxicidad atribuible.



VI. CONCLUSIONES

- En la presente evaluación de tecnología sanitaria no se encontraron estudios primarios de tipo ensayos clínicos que muestren diferencias entre las formulaciones lipídicas de amfotericina B y amfotericina B desoxicolato en cuanto a la eficacia y seguridad en pacientes con mucormicosis.
- La evidencia empírica que compara la seguridad de amfotericina B desoxicolato y las formulaciones lipídicas de amfotericina B en pacientes con mucormicosis es muy escasa, lográndose identificar sólo estudios con la formulación L-AMB.
- La preferencia de uso de la amfotericina B liposomal en las guías de práctica clínica identificadas se basa en evidencia indirecta proveniente de estudios realizados en pacientes con otras infecciones micóticas donde se encuentra un mayor riesgo de nefrotoxicidad con la presentación de amfotericina B desoxicolato que con la presentación liposomal, aun cuando esta última presentación no está exenta de producir también dicho tipo de evento adverso, en especial, si son usados a dosis altas, como las recomendadas para el tratamiento de la mucormicosis.
- Los resultados de esta evaluación sugieren que la eficacia y seguridad de la amfotericina B liposomal a dosis mayores a 5 mg/kg/día y la amfotericina B desoxicolato (~ 1 mg/kg/día) en el tratamiento antifúngico de primera línea no difieren significativamente. Además, existe evidencia sólida que sostiene que la eficacia y seguridad de la L-AMB es dosis-dependiente, es decir, a mayor dosis, mayor eficacia, por un lado, pero mayor toxicidad por otro. Esto, sumado a limitada información existente sobre las dosis óptimas de L-AMB en el tratamiento de la mucormicosis, aumenta la incertidumbre sobre el beneficio neto adicional que ofrece el uso de la L-AMB en comparación al uso de la amfotericina B desoxicolato en el tratamiento de primera línea de la mucormicosis.
- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías Sanitarias e Investigación – IETSI, no aprueba el uso de las formulaciones lipídicas de la amfotericina B como primera línea de tratamiento de la mucormicosis.



VII. RECOMENDACIONES

Se recomienda realizar estudios del tipo ensayos clínicos aleatorizados doble ciego que permitan evidenciar la eficacia y seguridad de las formulaciones lipídicas de amfotericina B en el tratamiento de primera línea de pacientes con mucormicosis con respecto al tratamiento con la amfotericina B desoxicolato.



VIII. BIBLIOGRAFÍA

1. Cox GM. Mucormycosis (zygomycosis). In: Kauffman CA, Thorner AR, editors. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate; 2017. p. 1–19.
2. Spellberg B, Ibrahim AS. Recent Advances in the Treatment of Mucormycosis. *Curr Infect Dis Rep.* 2010 Nov;12(6):423–9.
3. Skiada A, Lanternier F, Groll AH, Pagano L, Zimmerli S, Herbrecht R, et al. Diagnosis and treatment of mucormycosis in patients with hematological malignancies: Guidelines from the 3rd European Conference on Infections in Leukemia (ECIL 3). *Haematologica.* 2013;98(4):492–504.
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;159(12):1301–9.
6. 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 Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis.* 2014 Apr;20 Suppl 3:5–26.
7. Hamill RJ. Amphotericin B Formulations: A Comparative Review of Efficacy and Toxicity. *Drugs.* 2013;73(9):919–34.
8. World Health Organization. WHO Model List of Essential Medicines - 19th Edition (April 2015). 2015.
9. U.S. Food and Drug Administration. FDA approved drug products [Internet]. FDA website. 2017 [cited 2017 Feb 20]. Available from: <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/>
10. European Medicines Agency. Find medicines [Internet]. EMA website. 2017 [cited 2017 Feb 27]. Available from: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/includes/medicines/medicines_landing_page.jsp
11. DIGEMID - MINSA. Registro Sanitario de Productos Farmacéuticos [Internet]. DIGEMID website. [cited 2017 Feb 20]. Available from: <http://www.digemid.minsa.gob.pe/indexperudis.ASP>
12. Sistema SAP - EsSalud. Sistema informático SAP - EsSalud. 2017.
13. Lanternier F, Poiree S, Elie C, Garcia-Hermoso D, Bakouboula P, Sitbon K, et al. Prospective pilot study of high-dose (10 mg/kg/day) liposomal amphotericin B (L-AMB) for the initial treatment of mucormycosis. *J Antimicrob Chemother.* 2015 Nov;70:3116–23.
14. Roden MM, Zaoutis TE, Buchanan WL, Knudsen TA, Sarkisova TA, Schaufele RL, et al. Epidemiology and outcome of zygomycosis: a review of 929 reported



cases. *Clin Infect Dis*. 2005 Sep;41:634–53.

15. Pagano L, Offidani M, Fianchi L, Nosari A, Candoni A, Picardi M, et al. Mucormycosis in hematologic patients. *Haematologica*. 2004;89:207–14.
16. 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;17(12):1859–67.
17. Shoham S, Magill SS, Merz WG, Gonzalez C, Seibel N, Buchanan WL, et al. Primary treatment of zygomycosis with liposomal amphotericin B : analysis of 28 cases. *Med Mycol*. 2010;48:511–7.
18. Chakrabarti A, Chatterjee SS, Das A, Panda N, Shivaprakash MR, Kaur A, et al. Invasive zygomycosis in India : experience in a tertiary care hospital. *Postgr Med J*. 2009;85:573–81.
19. Sun H, Forrest G, Gupta KL, Aguado JM, Lortholary O, Julia MB, et al. Rhino-Orbital-Cerebral Zygomycosis in Solid Organ Transplant Recipients. *Transplantation*. 2010;90(1):85–92.
20. Larkin JA, Montero JA. Efficacy and Safety of Amphotericin B Lipid Complex for Zygomycosis. *Infect Med*. 2003;20:201–6.
21. Rüping M, Heinz W, Kindo A, Rickerts V, Lass-Flörl C, Beisel C, et al. Forty-one recent cases of invasive zygomycosis from a global clinical registry . *J Antimicrob Chemother*. 2010;65:296–302.
22. Gleissner B, Schilling a, Anagnostopolous I, Siehl I, Thiel E. Improved outcome of zygomycosis in patients with hematological diseases? *Leuk Lymphoma* [Internet]. 2004;45(7):1351–60. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15359632>
23. 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*. 1998;26:1383–96.
24. Cornely OA, Maertens J, Bresnik M, Ebrahimi R, Ullmann AJ, Bouza E, et al. Liposomal Amphotericin B as Initial Therapy for Invasive Mold Infection: A Randomized Trial Comparing a High-Loading Dose Regimen with Standard Dosing (AmBiLoad Trial). *Clin Infect Dis*. 2007 May;44:1289–97.
25. Leenders A, Daenen S, Jansen R, Hop W, Lowenberg B, Wijermans P, et al. Liposomal amphotericin B compared with amphotericin B deoxycholate in the treatment of documented and suspected neutropenia-associated invasive fungal infections. *Br J Haematol*. 1998;103:205–12.
26. Hamill RJ, Sobel JD, El-sadr W, Johnson PC, Graybill JR, Javaly K, et al. Comparison of 2 Doses of Liposomal Amphotericin B and Conventional Amphotericin B Deoxycholate for Treatment of AIDS-Associated Acute Cryptococcal Meningitis : A Randomized , Double-Blind Clinical Trial of Efficacy and Safety. *Clin Infect Dis*. 2010;51(2):225–32.



27. Ibrahim AS, Avanessian V, Spellberg B, Edwards JE. Liposomal Amphotericin B , and Not Amphotericin B Deoxycholate , Improves Survival of Diabetic Mice Infected with Rhizopus oryzae. Antimicrob Agents Chemother. 2003;47(10):3343–4.
28. Lewis RE, Albert ND, Liao G, Hou J, Prince RA, Kontoyiannis DP. Comparative pharmacodynamics of amphotericin B lipid complex and liposomal amphotericin B in a murine model of pulmonary mucormycosis. Antimicrob Agents Chemother. 2010;54(3):1298–304.

