



PERÚ

Ministerio
de Trabajo
y Promoción del Empleo

Seguro Social de Salud
EsSalud

INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E INVESTIGACIÓN – IETSI

DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N.º 025-DETS-IETSI-2024 EFICACIA Y SEGURIDAD DE ISAVUCONAZOL PARA PACIENTES ADULTOS CON MUCORMICOSIS INVASIVA SIN RESPUESTA, INTOLERANTES O CON CONTRAINDICACIÓN A DOSIS CONVENCIONALES DE AMFOTERICINA B DEOXICOLATO

Documento elaborado según Resolución de Institución de Evaluación de Tecnologías
en Salud e Investigación N.º 14-IETSI-ESSALUD-2024

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

Noviembre, 2024

EQUIPO REDACTOR

1. Maribel Marilu Castro Reyes - gerente, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. IETSI - EsSalud.
2. Veronica Victoria Peralta Aguilar - subgerente, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias. IETSI – EsSalud.
3. Andrea Mercedes Rivera Santillán - directora, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. IETSI – EsSalud.
4. Lucy Jesus Gendrau Castillo - directora, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. IETSI – EsSalud.
5. Jhonatan Ricardo Mejía Santiváñez - profesional que presta servicios especializados para el IETSI.

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 isavuconazol para pacientes adultos con mucormicosis invasiva sin respuesta, intolerantes, o con contraindicación a dosis convencionales de amfotericina B deoxicolato. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 025-DETS-IETSI-2024. Lima, Perú: IETSI – EsSalud; 2024.

RESUMEN EJECUTIVO

I. ANTECEDENTES

En el marco de la metodología *ad hoc* para evaluar solicitudes de tecnologías sanitarias, aprobada mediante Resolución del Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación N° 111-IETSI-ESSALUD-2021, y ampliada mediante la Resolución del Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación N° 14-IETSI-ESSALUD-2024, se ha elaborado el presente dictamen sobre la evaluación de la eficacia y seguridad de isavuconazol para pacientes adultos con mucormicosis invasiva sin respuesta, intolerantes, o con contraindicación a dosis convencionales de amfotericina B deoxicolato.

Así, siguiendo los procedimientos establecidos en la Directiva N.º 003-IETSI-ESSALUD-2016, el Dr. Jaime Collins Camones, médico especialista en infectología del Hospital Guillermo Almenara Irigoyen (HNGAI), perteneciente a la Red Prestacional Almenara, envió al IETSI la solicitud de evaluación de isavuconazol. Los especialistas de la institución indican que esta tecnología es utilizada con la finalidad de brindar mejoría sobre ciertos desenlaces clínicos tales como la cura clínica, microbiológica y las secuelas asociadas a la enfermedad.

Luego de la revisión del expediente de solicitud y con el objetivo de hacer precisiones a los componentes de la pregunta PICO, se llevó a cabo una reunión técnica con el Dr. Jaime Collins Camones y los representantes del equipo técnico del IETSI. En dicha reunión se concluyó que, actualmente, en EsSalud se cuenta con amfotericina B deoxicolato por vía endovenosa como tratamiento antifúngico de primera línea, amfotericina B liposomal por vía endovenosa para pacientes con intolerancia o contraindicación a amfotericina B deoxicolato, y posaconazol por vía oral para pacientes que tuvieron eventos adversos serios al uso de amfotericina B, que pueden ser complementadas con el tratamiento quirúrgico. De este modo, tomando en cuenta estos aspectos, se validó la siguiente pregunta PICO:

Tabla 1. Pregunta PICO validada con especialista

Población	Pacientes adultos con mucormicosis invasiva sin respuesta, intolerantes, o con contraindicación a dosis convencionales de amfotericina B deoxicolato
Intervención	Isavuconazol* más tratamiento quirúrgico
Comparador	<ul style="list-style-type: none">• Posaconazol** más tratamiento quirúrgico• Amfotericina B liposomal más tratamiento quirúrgico• Amfotericina B deoxicolato a dosis altas*** más tratamiento quirúrgico

Outcome	Eficacia <ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad • Secuelas relacionadas a la enfermedad • Remisión clínica • Remisión microbiológica Seguridad <ul style="list-style-type: none"> • Nefrotoxicidad • Eventos adversos serios**** Calidad de vida*****
----------------	--

*Dosis de carga de 200 mg cada 8 horas durante las primeras 48 horas por vía endovenosa, seguida de una dosis de mantenimiento de 200 mg cada 24 horas por vía oral o endovenosa.

**Dosis de carga de 300 mg por vía oral cada 12 horas el primer día, seguida de una dosis de mantenimiento de 300 mg cada 24 horas.

***Dosis mayor de 1 mg/kg por vía endovenosa solo para pacientes sin respuesta a dosis convencionales de amfotericina B deoxicolato.

****Eventos adversos serios durante cualquier momento del seguimiento.

*****Medidas de desenlace reportadas por el paciente (PROM, su sigla del inglés *Patient-reported outcome measures*).

II. ASPECTOS GENERALES

La mucormicosis invasiva es una infección fúngica rara causada por hongos del orden *Mucorales* (Skiada et al., 2020). La prevalencia e incidencia de mucormicosis han aumentado y varían considerablemente entre países. En España, Francia y Suiza, la incidencia de casos de mucormicosis aumentó de 0.43 a 6.3 casos por 100,000 ingresos hospitalarios entre 1990 y 2010 (Ambrosioni et al., 2010; Bitar et al., 2009; Guinea et al., 2017; Torres-Narbona et al., 2007). En la India, la incidencia aumentó de 24.7 a 89 casos por año de 1990 a 2015 (Prakash et al., 2019), y en Irán, la prevalencia aumentó del 9.7 % al 23.7 % entre 2008 y 2014 (Dolatabadi et al., 2018). En Latinoamérica, se estima una incidencia de 0.17 a 0.2 casos por cada 100,000 personas, basándose en datos de Argentina, Brasil, Chile, y Colombia (Prakash & Chakrabarti, 2019), aunque se considera que existe un subdiagnóstico. No se disponen de datos epidemiológicos poblacionales de la mucormicosis en el Perú.

La fisiopatología de la mucormicosis invasiva involucra la invasión tisular por las hifas de los hongos *Mucorales*, siendo las especies más comunes *Rhizopus spp.*, *Lichtheimia spp.*, y *Mucor spp.*, responsables del 75 % de los casos (Jeong et al., 2019). Las hifas pueden ser inhaladas, ingeridas o inoculadas directamente, penetrando las paredes vasculares, causando trombosis y necrosis tisular (Skiada et al., 2020). Esta invasión puede provocar una rápida diseminación de la infección, afectando los senos paranasales, la región periorbitaria, los pulmones, el cerebro y otras áreas del cuerpo (Skiada et al., 2018). La mucormicosis se clasifica según la localización anatómica de la infección, con las formas rino-orbito-cerebral, pulmonar, cutánea, gastrointestinal, cerebral, diseminada, entre otras (Skiada et al., 2018). Siendo las infecciones rino-orbito-cerebral, pulmonar, y cutánea las más comunes, y representando el 34 %, 20 % y 22 % de los casos, respectivamente (Jeong et al., 2019). Esta enfermedad afecta principalmente a pacientes inmunocomprometidos, como aquellos con diabetes mellitus

no controlada, leucemia, linfoma, trasplante de órganos sólidos o bajo terapia inmunosupresora (Jeong et al., 2019).

Los signos y síntomas que indican un diagnóstico de mucormicosis pueden incluir parálisis de nervios craneales, diplopía, dolor sinusal, proptosis, edema periorbitario, síndrome del ápex orbitario, úlceras palatinas, fiebre, dolor facial, congestión nasal, necrosis de los tejidos faciales, tos, y dolor torácico, los que varían según el órgano o sistema afectado (Corzo-León et al., 2018; Skiada et al., 2018). Los pacientes pueden presentar daño tisular extenso, pérdida de función en áreas afectadas y una disminución significativa de la calidad de vida (Skiada et al., 2020). Debido a la rápida progresión de la enfermedad y su alta mortalidad (aproximadamente del 50 %), el diagnóstico y tratamiento oportunos son cruciales (Corzo-León et al., 2018; Skiada et al., 2018).

El tratamiento de la mucormicosis invasiva es complejo y requiere un enfoque multidisciplinario. Las opciones terapéuticas incluyen la cirugía (desbridamiento) y la administración de antifúngicos de amplio espectro, como la amfotericina B, que es el tratamiento de primera línea recomendado por las guías de práctica clínica (Cornely et al., 2019). Sin embargo, su uso puede estar limitado por su nefrotoxicidad y la tolerancia de los pacientes, especialmente con la amfotericina B deoxicolato. Por ello, otros antifúngicos como el posaconazol y el isavuconazol, han surgido como alternativas (Cornely et al., 2019; Skiada et al., 2018).

El isavuconazol es un antifúngico triazólico que inhibe la enzima 14- α -demetilasa, involucrada en la biosíntesis del ergosterol, lo que interfiere con la formación de la membrana fúngica y conduce a la muerte celular (Ellsworth & Ostrosky-Zeichner, 2020). Se comercializa bajo el nombre de Cresemba[®], que contiene sulfato de isavuconazonio, la prodroga de isavuconazol y se administra tanto por vía oral como intravenosa (DailyMed, 2023; EMA, 2023). La Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA, por sus siglas del inglés *Food and Drug Administration*) aprobó el isavuconazol en 2015 para el tratamiento de la mucormicosis invasiva (DailyMed, 2023; FDA, 2021). La Agencia Europea de Medicamentos (EMA, por sus siglas del inglés *European Medicines Agency*) también lo aprobó en junio de 2014 para pacientes con mucormicosis invasiva cuando el uso de amfotericina B sea inapropiado, considerándolo un medicamento huérfano (EMA, 2023).

En el Perú, el isavuconazol cuenta con registro sanitario otorgado por la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID) bajo el nombre comercial de Cresemba[®] (DIGEMID, 2018a, 2018b), con la indicación de personas con mucormicosis en quienes el uso de amfotericina B no sea apropiada (DIGEMID, 2017). La dosis inicial recomendada es de 200 mg cada ocho horas durante las primeras 48 horas (seis en total), seguida de una dosis de mantenimiento de 200 mg una vez al día. La duración del tratamiento depende de la respuesta clínica del paciente y la severidad de la infección, mientras que en tratamientos de largo plazo (mayor de seis meses), se señala

que se debe evaluar la relación riesgo-beneficio (DIGEMID, 2017). Los detalles de su registro se muestran en la Tabla 2.

Tabla 2. Isavuconazol registrado en la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID)

Nombre	Registro sanitario	Forma farmacéutica	Titular del registro	Presentación	Vigencia
Cresemba 200 mg	EE06060	Polvo para concentrado para solución para perfusión	BIOTOSCANA FARMA DE PERU S.A.C.	Caja de cartón conteniendo 01 vial de vidrio incoloro tipo I de 10 mL provisto de un tapón de goma y cápsula de aluminio con sello de plástico.	07-06-2023 Vigente, en proceso de reinscripción*
Cresemba 100 mg	EE06195	Cápsula dura	BIOTOSCANA FARMA DE PERU S.A.C	Caja de cartón con 14 capsulas duras en dos blísteres de aluminio con desecante, la bolsa del blíster que contiene la capsula está conectada con una bolsa que contiene el descante.	23-07-2028 Vigente

*Según DIGEMID, la vigencia del registro sanitario de este producto se tendrá por prorrogada hasta el pronunciamiento de la Autoridad Sanitaria (Numeral 13 del artículo 55º de la Ley N° 27444, Ley del Procedimiento Administrativo General, modificado por el Decreto Legislativo N° 1272).

Fuente: consulta en el Registro Sanitario de Productos Farmacéuticos (DIGEMID) realizada el 20 de agosto de 2024. Disponible en: <https://www.digemid.minsa.gob.pe/rsProductosFarmaceuticos>.

Según la información del Observatorio Peruano de Productos Farmacéuticos y lo registrado en el sistema SAP de EsSalud, se realizó una estimación del costo del tratamiento para la intervención y los comparadores incluidos en la pregunta PICO en desarrollo. Este cálculo consideró el costo promedio unitario de cada medicamento, basado en datos del sistema SAP de EsSalud, para un paciente de 70 kg con un tratamiento de 180 días, y que no haya respondido, sea intolerante, o tenga contraindicación a dosis convencionales de amfotericina B deoxicolato. Se consideraron las dosis y escenarios definidos por dos guías de práctica clínica relevantes para un tratamiento de seis meses (Cornely et al., 2019; Wu et al., 2023). Los resultados de esta estimación se presentan en la Tabla 3.

Tabla 3. Estimación de costos de adquisición y uso durante seis meses de isavuconazol, posaconazol, amfotericina B liposomal y amfotericina B deoxicolato para pacientes adultos con mucormicosis invasiva sin respuesta, intolerantes, o con contraindicación a dosis convencionales de amfotericina B deoxicolato.

Ítem	Dosis	Precio unitario	Costo por día	Costo por seis meses
Escenario de tratamiento con un solo medicamento				
Isavuconazol* 100 mg (cápsula)	200 mg cada ocho horas durante el día uno y dos, seguido de 200 mg cada 24 horas a partir del día tres	S/ 120.93	Primer y segundo día: S/ 1451.16 A partir del tercer día: S/ 241.86	S/ 44 502.24

DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N.º 025-DETS-IETSI-2024
EFICACIA Y SEGURIDAD DE ISAVUCONAZOL PARA PACIENTES ADULTOS CON MUCORMICOSIS INVASIVA SIN RESPUESTA,
INTOLERANTES O CON CONTRAINDICACIÓN A DOSIS CONVENCIONALES DE AMFOTERICINA B DEOXCICOLATO

Posaconazol 100 mg (tableta)	300 mg cada 12 horas durante el día uno, seguido de 300 mg cada 24 horas a partir del segundo día	S/ 85.0	Primer día: S/ 510.0 A partir del segundo día: S/ 255.0	S/ 46 155.0
Amfotericina B liposomal 50 mg/10 ml	10 mg/kg desde el día uno (escenario sin considerar un cambio a tratamiento oral con isavuconazol o posaconazol)	S/ 133.4	S/ 1867.6	S/ 336 168.4
Amfotericina B deoxicolato a altas dosis 50 mg/vial	1.5 mg/kg/d desde el día uno (escenario sin considerar un cambio a tratamiento oral con isavuconazol o posaconazol)	S/ 17.8	S/ 35.6	S/ 6408
Escenario en el que se opta por cambiar el tratamiento de vía endovenosa por uno de vía oral				
Amfotericina B liposomal 50 mg/10ml seguido de isavuconazol 100 mg (cápsula)	10 mg/kg desde el día uno hasta el día 28 (cuatro semanas), seguido de isavuconazol hasta completar los 180 días	Amfotericina B S/ 133.4 Isavuconazol S/ 120.93	Desde el día 1 al día 28: S/ 1867.6 Día 29 y 30: S/ 1451.16 A partir del día 31: S/ 241.86	S/ 90 022.96
Amfotericina B liposomal 50 mg/10 ml seguido de posaconazol 100 mg (tableta)	10 mg/kg desde el día uno hasta el día 28 (cuatro semanas), seguido de posaconazol hasta completar los 180 días	Amfotericina B S/ 133.4 Posaconazol S/ 85.0	Desde el día 1 al día 28: S/ 1867.6 Día 29: S/ 510.0 A partir del día 30: S/ 255.0	S/ 91 307.8
Amfotericina B deoxicolato a altas dosis 50 mg/vial seguido de isavuconazol 100 mg (cápsula)	1.5 mg/kg/d desde el día uno hasta el día 28 (cuatro semanas), seguido de isavuconazol hasta completar los 180 días	Amfotericina B S/ 17.8 Isavuconazol S/ 120.93	Desde el día 1 al día 28: S/ 35.6 Día 29 y 30: S/ 1451.16 A partir del día 31: S/ 241.86	S/ 38 726.96
Amfotericina B deoxicolato a altas dosis 50 mg/vial seguido de posaconazol 100 mg (tableta)	1.5 mg/kg/d desde el día uno hasta el día 28 (cuatro semanas), seguido de posaconazol hasta completar los 180 días	Amfotericina B S/ 17.8 Posaconazol S/ 85.0	Desde el día 1 al día 28: S/ 35.6 Día 29: S/ 510.0 A partir del día 30: S/ 255.0	S/ 40 011.8

Fuente: SAP. Consultado el 23 de mayo de 2024.

*El precio de isavuconazol fue obtenido como el menor costo unitario registrado en el observatorio de medicamentos del Perú (<https://opm-digemid.minsa.gob.pe/#/consulta-producto>) con el nombre de CRESEMBA debido a que no se contó con información de compras en el SAP de EsSalud (consultado el 28 de octubre de 2024).

En EsSalud, los pacientes adultos con mucormicosis invasiva pueden recibir tratamiento antifúngico con amfotericina B deoxicolato por vía intravenosa. Además, para aquellos que presentan intolerancia, contraindicación, o no responden a amfotericina B deoxicolato a dosis convencionales tienen como alternativa terapéutica a amfotericina B liposomal endovenoso, posaconazol por vía oral (si presentaron eventos adversos

serios a amfotericina B), o amfotericina B deoxicolato a dosis altas (si no respondieron a dosis convencionales de amfotericina B deoxicolato) acompañado de tratamiento quirúrgico (IETSI - EsSalud, 2016, 2022). Sin embargo, según el especialista, el uso de isavuconazol podría ofrecer mejores resultados clínicos y podría ser una opción terapéutica adicional al posaconazol para quienes no respondan, no lo toleren, o tengan contraindicación para dosis convencionales de amfotericina B deoxicolato, debido a su menor nefrotoxicidad. El especialista también considera relevante contar con esta opción terapéutica, ya que isavuconazol puede administrarse por vía intravenosa, a diferencia de posaconazol, cuya presentación disponible es solo oral.

Por lo tanto, el objetivo de este documento fue evaluar la mejor evidencia disponible sobre la eficacia y seguridad de isavuconazol para pacientes adultos con mucormicosis invasiva sin respuesta, intolerantes, o con contraindicación a dosis convencionales de amfotericina B deoxicolato.

III. METODOLOGÍA

Se realizó una búsqueda bibliográfica exhaustiva con el objetivo de identificar la mejor evidencia sobre la eficacia y seguridad de isavuconazol en pacientes mayores de 18 años con mucormicosis invasiva que no respondan, toleren, o tengan contraindicación a dosis convencionales de amfotericina b deoxicolato. La búsqueda bibliográfica se realizó en las bases de datos PubMed, The Cochrane Library y LILACS. Además, se realizó una búsqueda manual en Google y dentro de las páginas web pertenecientes a grupos que realizan evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS) y guías de práctica clínica (GPC), incluyendo el Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud (CENETEC), el *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), la *Agency for Healthcare Research and Quality's* (AHRQ), la *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (SIGN), *The Guidelines International Network* (GIN), *National Health and Medical Research Council* (NHMRC), la Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas (BRISA), la *Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde* (CONITEC), el Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS), el Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS), el *Scottish Medicines Consortium* (SMC), el *Canada's Drug Agency*, Instituto de Calidad y Eficiencia en la Atención de la Salud (IQWiG, por sus siglas en alemán), y la *Hauté Autorité de Santé* (HAS). Asimismo, se realizó una búsqueda de GPC en las páginas web de las principales sociedades o instituciones especializadas en el manejo del accidente cerebrovascular o trastorno de la marcha, tales como: *Infectious Diseases Society of America*, y la *European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. Finalmente, se realizó una búsqueda en la página web de *ClinicalTrials.gov*, para identificar estudios en curso o que no hayan sido publicados.

Los términos utilizados para la búsqueda bibliográfica, así como los resultados obtenidos se presentan detalladamente en las Tablas 1, 2 y 3 del Material suplementario.

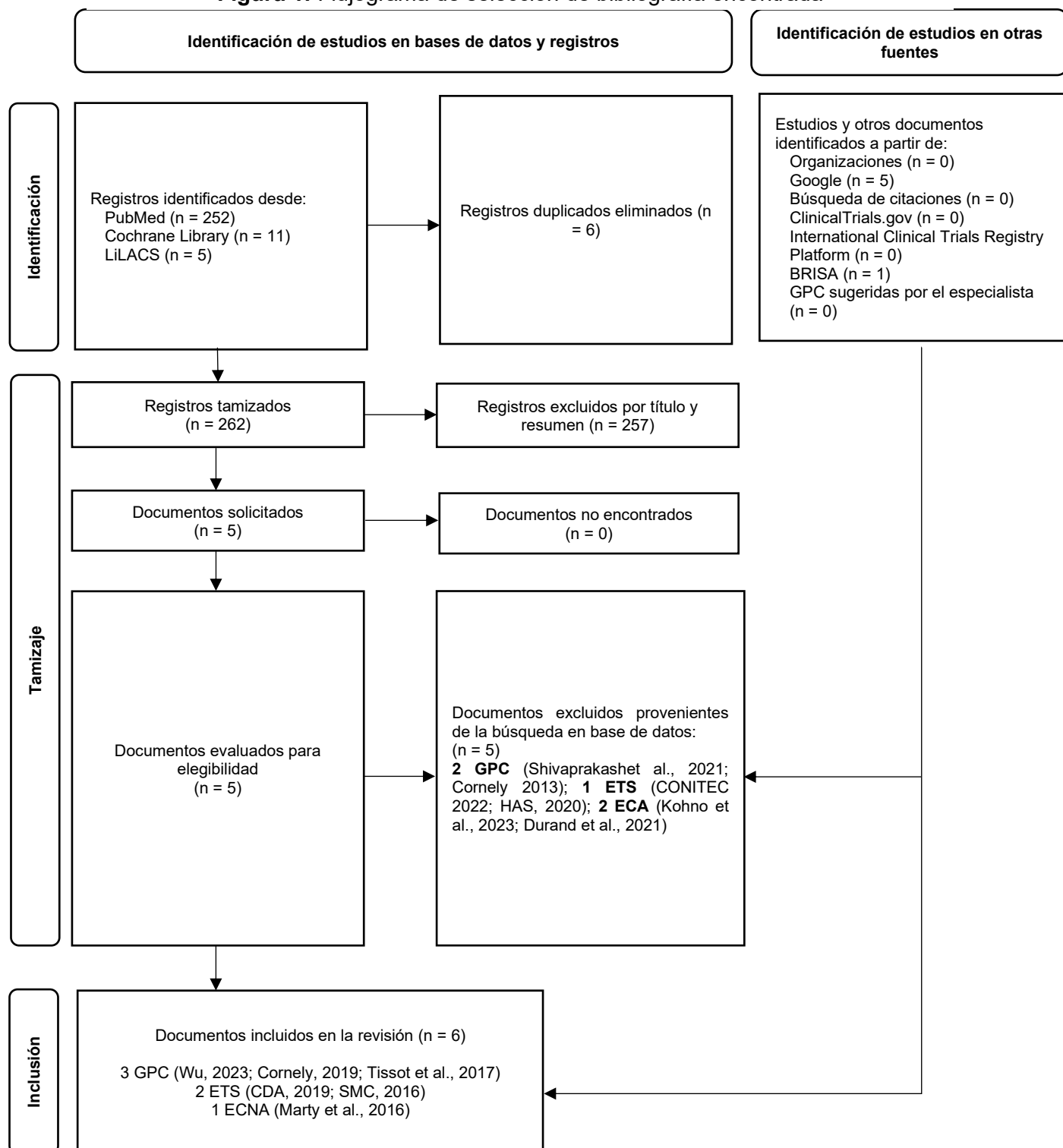
De acuerdo con los criterios de elegibilidad, se priorizaron durante la selección GPC, ETS, revisiones sistemáticas (RS) con o sin metaanálisis (MA), y ensayos clínicos aleatorizados (ECA) de fase III. Ante la ausencia ECA se incluyeron ensayos clínicos que evaluaran el uso de isavuconazol para pacientes mayores de 18 años con mucormicosis invasiva que no respondan, toleren, o tengan contraindicación a dosis convencionales de amfotericina b deoxicolato. Con respecto a las RS, se prefirieron aquellas que incluían MA de comparaciones directas en lugar de MA en red. No se consideró alguna restricción de idioma. Se excluyeron los estudios observacionales, las series de casos, los reportes de casos, las cartas al editor, los comentarios, las editoriales y los resúmenes de congresos. En cuanto a las GPC, se priorizaron aquellas que utilizaron sistemas de gradación para el nivel de evidencia y el grado de las recomendaciones brindadas, asimismo, que brinden recomendaciones para la población específica de la PICO o en pacientes con mucormicosis en general al ser una condición bastante infrecuente.

La selección de documentos se realizó en dos fases. En la primera fase, luego de obtener los registros de la búsqueda en las bases de datos, dos evaluadores de manera independiente realizaron la revisión y selección por título y resumen de los registros, para este proceso se empleó el aplicativo web Rayyan (<http://rayyan.qcri.org>). Ante cualquier conflicto a este nivel, se revisó el registro y se llegó a un acuerdo entre los evaluadores para determinar la inclusión del estudio. En la segunda fase, uno de los evaluadores revisó a texto completo los registros incluidos en la primera fase y realizó la selección final de los estudios. La secuencia para la selección de la evidencia incluida en el presente dictamen se muestra en la Figura 1 de la sección de resultados.

Para el análisis crítico de los documentos incluidos, se utilizaron los dominios 3 y 6 del *Appraisal of Guidelines Research & Evaluation II* (AGREE-II) para las GPC, la herramienta *A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews 2* (AMSTAR 2) para las RS, y la herramienta *Risk of Bias* (RoB) de la colaboración Cochrane para los ECA. Además, se evaluaron las principales limitaciones metodológicas de cada uno de los documentos y su aplicabilidad en el contexto de EsSalud.

IV. RESULTADOS

Figura 1: Flujograma de selección de bibliografía encontrada



GPC: guía de práctica clínica; RS: revisión sistemática; ECNA: ensayo clínico no aleatorizado; LILACS: Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud; BRISA: Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas; CDA: Canada's Drug Agency; CONITEC: Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde; HAS: Haute Autorité de Santé; SMC: Scottish Medicines Consortium. Flujograma adaptado de: Page MJ, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;372:n71

La búsqueda bibliográfica se realizó el 26 de abril de 2024 y luego del proceso de selección, se incluyeron tres GPC (Cornely et al., 2019; Tissot et al., 2017; Wu et al., 2023) que contenían recomendaciones para pacientes con mucormicosis invasiva. Además, se incluyeron dos ETS (CDA, 2019; SMC, 2016) que evaluaron la tecnología sanitaria y población de interés, así como un ensayo clínico de un solo brazo que representa el estudio pivotal que conllevó a la aprobación de comercialización de isavuconazol (Marty et al., 2016). Se decidió incluir el ensayo clínico dado que no se encontró ECA para responder a la pregunta PICO de interés, además que la condición de interés es considerada una enfermedad huérfana. No se identificaron RS con o sin MA que respondan a la pregunta PICO del presente dictamen.

V. ANÁLISIS DE LA EVIDENCIA

La Sociedad de enfermedades infecciosas de Taiwán publicó en 2023 una GPC que no realizó una recomendación específica para pacientes que no toleren, respondan, o tengan alguna contraindicación para recibir amfotericina B deoxicolato. Por otra parte, recomienda el uso de isavuconazol como una alternativa en el tratamiento de inducción, consolidación (recomendación fuerte¹, baja² calidad de la evidencia) y de mantenimiento (recomendación fuerte, moderada³ calidad de la evidencia) para pacientes con coinfección o superinfección por COVID-19 y mucormicosis invasiva (Wu et al., 2023). La primera opción para el tratamiento de inducción y consolidación recomendada por el grupo elaborador (GEG) es la amfotericina B liposomal (recomendación fuerte, moderada calidad de la evidencia), independientemente del compromiso del sistema nervioso central (mucormicosis cerebral), con dos dosis diferenciadas: 5 mg/kg para pacientes sin compromiso del sistema nervioso central y 10 mg/kg para aquellos con dicho compromiso.

Según el orden de la fuerza de recomendación brindado por el GEG, isavuconazol es la tercera alternativa terapéutica, después de la amfotericina B deoxicolato (1 a 1.5 mg/kg/d) (recomendación fuerte, moderada calidad), que requiere la administración de un litro de solución salina normal antes o después del medicamento para prevenir la nefrotoxicidad, y del posaconazol endovenoso u oral (recomendación fuerte, baja calidad) con dosis de 300 mg dos veces el primer día de tratamiento seguido de 300 mg/d. La duración recomendada para la terapia de inducción y consolidación con cualquiera de estos medicamentos fue de cuatro a seis semanas. En cuanto a la terapia de mantenimiento, isavuconazol (endovenoso u oral, 200 mg tres veces al día por dos días, seguido de 200 mg/d a partir del tercer día) y posaconazol (endovenoso u oral, 300 mg dos veces al día el primer día, seguido de 300 mg una vez al día) fueron recomendados durante tres a seis meses según la resolución clínica o radiológica

¹ Una recomendación fuerte fue definida cuando el GEG confía en que los efectos deseables del cumplimiento de una recomendación superan los efectos indeseables y esto puede estar a favor o en contra de una intervención.

² La evidencia de baja calidad indica que el efecto verdadero puede ser marcadamente diferente del efecto estimado y una calidad de evidencia.

³ La calidad moderada de la evidencia indica que el efecto real probablemente se acerque al efecto estimado.

(fuerte, baja calidad de la evidencia). Es importante mencionar que la GPC recomienda el uso del tratamiento antifúngico en combinación con el tratamiento quirúrgico (desbridamiento). Además, mencionan que el manejo de pacientes con mucormicosis invasiva con y sin COVID-19 es similar.

Esta GPC presenta algunas limitaciones metodológicas. Las recomendaciones emitidas para el uso de isavuconazol, tecnología de interés para la PICO de la presente ETS, se basaron en un estudio de series de casos con una muestra reducida (trece pacientes) con mucormicosis asociada a COVID-19, sin grupo control ni comparación entre los regímenes de tratamiento mencionados (Seidel et al., 2022). Este tipo de estudio no permite determinar la eficacia y seguridad de una tecnología, lo que se refleja en la baja calidad de la evidencia, pero la GPC no precisa el motivo por el que se consideró brindar una recomendación fuerte con base en un estudio de series de casos. Por otra parte, la búsqueda de la literatura con restricción al idioma inglés, podría haber excluido estudios publicados en otros idiomas, como portugués y español, particularmente de países donde se han reportado casos de mucormicosis. Esto podría haber dejado fuera evidencia relevante al formular las recomendaciones.

La Confederación Europea de Micología Médica, en cooperación con el Consorcio de Investigación y Educación del Grupo de Estudio de Micosis, publicó una GPC en 2019. En ella, se recomienda marginalmente⁴ el uso de isavuconazol endovenoso en casos de mucormicosis invasiva con enfermedad progresiva o toxicidad a pesar del tratamiento con otros antifúngicos, luego de la terapia de inducción y tras una evaluación semanal de la respuesta al tratamiento. Además, la recomendación también fue marginal si existiera toxicidad al tratamiento previo con amfotericina B liposomal. El posaconazol también fue recomendado junto a isavuconazol con similar fuerza de recomendación para pacientes con o sin compromiso renal preexistente, prefiriendo su presentación de tabletas con liberación retardada o para infusión endovenosa. Asimismo, amfotericina B liposomal también puede ser utilizada en escenarios de enfermedad progresiva o toxicidad con el tratamiento previo de otros antifúngicos, aunque con una dosis reducida menor a 5 mg/kg (recomendación moderada). En cambio, el GEG emitió una recomendación en contra del uso de amfotericina B deoxicolato a cualquier dosis, indicando restringir su uso únicamente a contextos donde no haya otras alternativas antifúngicas disponibles.

Por otra parte, se recomienda el desbridamiento quirúrgico junto con la terapia antifúngica, considerando al isavuconazol intravenoso (200 mg cada ocho horas los primeros dos días, seguido de 200 mg/día a partir del tercer día) como una alternativa para tratar a pacientes con mucormicosis invasiva (Cornely et al., 2019). Esta fue una recomendación moderada⁵, basándose en un ensayo clínico que tuvo como grupo de comparación una cohorte histórica externa (estudio VITAL) (Marty et al., 2016). Además,

⁴ Una recomendación marginal implica que el GEG apoya marginalmente el uso de esta intervención.

⁵ Una recomendación moderada implica que el GEG apoya moderadamente el uso de esta intervención.

la recomendación fue fuerte⁶ para pacientes con compromiso renal preexistente. Posaconazol también fue recomendado junto a isavuconazol con similar fuerza de recomendación para pacientes con o sin compromiso renal preexistente. En cuanto al uso de amfotericina B liposomal, el GEG emitió una recomendación fuerte, indicándola como tratamiento de primera línea (5 a 10 mg/kg por día) independientemente del órgano o sistema afectado.

En cuanto a las limitaciones metodológicas de la GPC, si bien la evidencia para brindar la recomendación de uso de isavuconazol se basa en el estudio VITAL, no se detallaron las fortalezas o limitaciones del estudio, ni se indicó si representa adecuadamente a los pacientes en todos los contextos recomendados (terapia de primera línea con o sin compromiso renal preexistente, enfermedad progresiva o toxicidad con el tratamiento previo de amfotericina). Cabe destacar que el estudio incluyó un tamaño de muestra reducido (21 pacientes tratados con isavuconazol frente a 33 pacientes tratados con amfotericina B), lo que limita su capacidad para representar a los pacientes intolerantes, sin respuesta o con contraindicación a la amfotericina B deoxicolato, que son precisamente el grupo de interés para la PICO. Es preciso señalar que el GEG reconoce que el uso de isavuconazol podría reducir el intervalo QT corregido del electrocardiograma, aunque a la vez sería menos hepatotóxico. Por otra parte, al realizar la evaluación crítica, no se identificó evidencia que compare posaconazol e isavuconazol en ninguno de los escenarios (especialmente en el de enfermedad progresiva o con toxicidad previa) lo que pudo haber conllevado a que ambas sean recomendadas con la misma fuerza de recomendación. Por otra parte, la GPC no describe un procedimiento para su actualización y no se describen los procedimientos utilizados para manejar los conflictos de interés (25 de 74 autores), los que podrían incurrir en recomendaciones sesgadas por parte del grupo elaborador. Además, la búsqueda sistemática fue llevada a cabo únicamente en PubMed lo que pudo haber conllevado a no identificar estudios publicados en otras bases de datos considerando que estudios llevados a cabo en Asia o Latinoamérica pudieron haberse publicado en bases de datos regionales.

La Conferencia Europea sobre infecciones por leucemia (ECIL, sus siglas del inglés *European Conference on Infections in Leukemia*) publicada en 2017 no menciona alguna recomendación sobre el uso de isavuconazol para pacientes con trasplante hematopoyético de células madre y mucormicosis invasiva (Tissot et al., 2017). El GEG recomendó el uso de amfotericina B liposomal 5 mg/kg/d como tratamiento de primera línea, preferiblemente en casos de mucormicosis con compromiso del sistema nervioso central y/o falla renal (recomendación IIB⁷). También se recomendó el uso de amfotericina B deoxicolato, aunque con un menor grado de recomendación (IIC⁸). Por otra parte, posaconazol fue recomendado como una alternativa de tratamiento cuando

⁶ Una recomendación fuerte implica que el GEG apoya fuertemente el uso de esta intervención.

⁷ La categoría "I" significa que la evidencia provino de ≥ 1 ensayo clínico con adecuado diseño, sin aleatorización; de estudios analíticos de cohortes o de casos controlados (preferiblemente de > 1 centro); de múltiples series temporales; o de resultados de estudios experimentales sin grupo control. La letra "B" significa que moderada calidad de evidencia apoya la recomendación de uso.

⁸ La letra "C" significa que evidencia de baja calidad apoya la recomendación de uso.

las formulaciones de amfotericina B antes mencionadas presentaban una contraindicación absoluta, así como también se recomendó su uso como terapia de mantenimiento (IIIB⁹).

En el análisis crítico de la GPC se identificaron ciertas limitaciones metodológicas. La evidencia utilizada se basó en estudios observacionales, series de casos y ensayos clínicos sin grupo control, diseños de estudios que no permiten establecer una causalidad respecto a la eficacia o seguridad de los tratamientos. Además, no se presentan las limitaciones o fortalezas de la evidencia considerada para emitir las recomendaciones. Asimismo, no se identificó evidencia que compare isavuconazol con posaconazol, no se describe el procedimiento para su actualización, y no se menciona si existieron conflictos de interés del GEG.

La CDA de Canadá publicó en 2019 una ETS en la que recomendó el reembolso de isavuconazol para pacientes adultos con mucormicosis invasiva, condicionada a una reducción del precio del medicamento de al menos el 70 % (CDA, 2019). Esta recomendación se basó en el estudio VITAL (Marty et al., 2016) señalando que no identificó evidencia que compare directa o indirectamente isavuconazol, posaconazol y amfotericina B para el tratamiento de mucormicosis invasiva. Según los resultados del estudio VITAL, la CDA consideró que la mortalidad del grupo que recibió isavuconazol (7 de 21, 33 %) fue similar a quienes recibieron amfotericina B en un control histórico del registro FungiScope (13 de 33, 39 %) hasta los 42 días de tratamiento, sin encontrar diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos ($p = 0.775$). Además, se observó que el 61.1 % de quienes recibieron isavuconazol presentaron al menos un evento adverso serio, siendo la falla renal aguda la más frecuente relacionado (5.5 %). Asimismo, el 95.2 % de los pacientes tratados con isavuconazol presentaron uno o más eventos adversos, siendo los más comunes los vómitos (24.7 %) y náuseas (23.3 %). La CDA también realizó una evaluación económica considerando el precio presentado por el fabricante de CAD 400 (equivalente a PEN 1090.75, tasa de cambio del 23 de mayo de 2024) por un vial de 200 mg para administración intravenosa y CAD 78.83 (equivalente a PEN 214.96, tasa de cambio del 23 de mayo de 2024) por cápsula de 100 mg. De esta manera, considerando la dosis de 200 mg tres veces al día durante los primeros dos días de tratamiento, seguido de una dosis de mantenimiento de 200 mg/d, CDA estimó que un tratamiento de ocho semanas costaría CAD 24 000 (equivalente a PEN 65 445.10) para la formulación intravenosa y CAD 9640 (equivalente a PEN 26 287.11) para la cápsula oral. El modelo de costo-efectividad utilizado incluyó principalmente pacientes con sospecha de aspergilosis invasiva, comparando isavuconazol con voriconazol, y solo un 5.75 % de los pacientes tenía mucormicosis invasiva. La razón de costo-efectividad incremental (RCEI)¹⁰ estimada fue de CAD 73

⁹ La categoría "III" significa que la evidencia provino de opiniones de expertos clínicos, estudios descriptivos o informes de comités de expertos.

¹⁰ El RCEI relaciona el costo promedio de una intervención en salud y el beneficio promedio de la misma. Se calcula dividiendo la diferencia de costos entre el grupo de tratamiento y el grupo control por la diferencia de resultados del beneficio obtenido entre los dos grupos.

036 (equivalente a PEN 199 160.34) por año de vida ajustado por calidad (AVAC). Por ello, para que isavuconazol tenga un 80 % de probabilidad de ser costo-efectivo para el contexto de CDA (umbral de CAD 50 000 por AVAC [equivalente a PEN 136 343.96, tasa de cambio del 23 de mayo de 2024]) se requería una reducción de al menos el 70 % del precio del medicamento. Es importante notar que CDA reconoció las limitaciones del diseño del estudio VITAL, al ser un estudio de un solo brazo, sin grupo comparador y con un pequeño tamaño de muestra, utilizando evidencia indirecta de otra infección fúngica invasiva (aspergilosis). Asimismo, CDA menciona la ausencia de estudios que comparen posaconazol e isavuconazol teniendo en cuenta que en su contexto se brindaba posaconazol como alternativa terapéutica de pacientes con mucormicosis invasiva. Por último, la CDA reconoce que el modelo de costo-efectividad utilizado tiene limitaciones debido a la falta de evidencia comparativa en pacientes con mucormicosis invasiva y los resultados de su análisis de sensibilidad según el tipo de infección (aspergilosis y mucormicosis). En consecuencia, la decisión se basó en evidencia indirecta y a una significativa reducción del costo del medicamento, sin condicionar el uso a los pacientes que presentaron alguna contraindicación al uso de amfotericina B deoxicolato.

El SMC de Escocia publicó en 2016 una ETS en la que recomienda el uso de isavuconazol para pacientes con mucormicosis invasiva, pero solo cuando el uso de amfotericina B liposomal fuera inapropiado (SMC, 2016). Esta recomendación se basó en el estudio VITAL (Marty et al., 2016), mencionando que la mortalidad por todas las causas y la respuesta global fue similar entre los pacientes que recibieron isavuconazol y el grupo de control histórico (amfotericina B). Esto fue evaluado para pacientes que recibieron una primera línea de tratamiento, pacientes que no respondieron a la terapia previa, y para pacientes con intolerancia al tratamiento previo. El SMC indicó que la mortalidad a los 42 días de quienes recibieron isavuconazol fue de 38 % (14 de 37), 46 % (cinco de 11) en aquellos con falta de respuesta al tratamiento previo, y 40 % (dos de cinco) en quienes no toleraron el tratamiento previo. Además, la mortalidad a los 84 días para estos tres subgrupos de pacientes fue de 43 % (16 de 37), 46 % (5 de 11), y 40 % (dos de cinco), respectivamente. El SMC señaló que estos resultados fueron similares tanto para mortalidad y la respuesta general en el grupo control histórico del registro Fungiscope que recibieron amfotericina B (mortalidad a los 42 días: 39 % y mortalidad a los 84 días: 50 %), así como con otros estudios de menor calidad que evaluaron amfotericina B y posaconazol (mortalidad rango: 35 % a 45 %, respuesta general rango: 32 % a 42 %). Asimismo, la respuesta global (clínica, micológica, y radiológica) en el grupo de isavuconazol del estudio VITAL valorada por el SMC fue de 31 % (11 de 35), 36 % (cuatro de 11) en aquellos que no respondieron al tratamiento, y 20 % (uno de cinco) en quienes fueron intolerantes al tratamiento previo. Con base en estos resultados, el comité evaluador concluyó que isavuconazol tiene un efecto similar al de amfotericina B en la sobrevida de los pacientes. En cuanto a la seguridad, el SMC reportó que 42 % de quienes recibieron isavuconazol presentaron eventos adversos relacionados al medicamento, 10 % eventos adversos serios, y 6.9 % descontinuaron el tratamiento. No obstante, el SMC consideró datos del estudio VITAL y del estudio

SECURE (Maertens et al., 2016) para evaluar la seguridad, señalando que este último evaluó el uso de isavuconazol en pacientes con aspergilosis invasiva. Asimismo, el SMC mencionó que isavuconazol fue bien tolerado y adecuado para el tratamiento de pacientes con falla renal según el estudio VITAL. Al realizar su análisis económico, el SMC consideró que el costo por pacientes de isavuconazol era menor de amfotericina B liposomal (GBP 25 982 vs. GBP 37 254, equivalentes a PEN 123 414.5 vs. 176 956.5, tasa de cambio al 23 de mayo del 2024) seguido de posaconazol, aunque no presentaron esta estimación para este último. Asimismo, mencionaron que el fabricante ofreció un esquema de acceso al paciente que incluía un descuento confidencial en el precio de compra. Si los pacientes no accedían a este esquema, el SMC estimó que el tratamiento con tabletas y suspensión oral de isavuconazol costaría GBP 3772 (equivalente a PEN 17 917, tasa de cambio al 23 de mayo del 2024) y GBP 1601 (equivalente a PEN 7604.75, tasa de cambio al 23 de mayo del 2024) más que el posaconazol, no obstante, consideraron aceptar la incertidumbre de su evaluación económica al tratarse de un medicamento huérfano. Es importante señalar que la SMC consideró a posaconazol como un medicamento de uso fuera de etiqueta para mucormicosis y no mostraron su análisis de costo-efectividad ni el impacto presupuestario por razones de confidencialidad. De esta manera, se observa que el SMC limitó el uso de isavuconazol a pacientes que no podían recibir amfotericina B con base en el estudio VITAL reconociendo sus limitaciones. Además, consideraron a posaconazol como una alternativa terapéutica que podría reducir los costos, aunque en ese momento estaba siendo usado como fuera de etiqueta para el tratamiento de la mucormicosis, lo que favoreció la aprobación de isavuconazol.

El ensayo clínico de Marty et al. (VITAL) es un estudio de un solo brazo, de etiqueta abierta, que tuvo por objetivo evaluar la eficacia y seguridad de isavuconazol para el tratamiento de la aspergilosis invasiva en pacientes con insuficiencia renal y para el tratamiento de enfermedades fúngicas invasivas raras, entre ellas mucormicosis (Marty et al., 2016). Adicionalmente, la publicación de Marty et al. presenta un análisis comparativo de casos y controles entre los resultados del estudio VITAL en comparación con una cohorte histórica (registro Fungiscope) como grupo control que usaron la amfotericina B (deoxicolato, liposomal, y de complejo lipídico). Sin embargo, es importante señalar que el análisis comparativo con la cohorte histórica solo se hace para pacientes con mucormicosis sin tratamiento previo. Los resultados de los pacientes que recibieron isavuconazol debido a falta de respuesta con un antifúngico previo y que no toleraron otros antifúngicos solo se reporta presenta de forma descriptiva.

El estudio VITAL, fue llevado a cabo en 34 centros de investigación del mundo. Los pacientes fueron elegibles si habían recibido al menos cuatro días de tratamiento antifúngico previo, fueron intolerantes al tratamiento previo o no respondieron al mismo, tuvieron más de 18 años, pesaban al menos 40 kg, con intervalo QT corregido menor de 500 ms, con o sin falla renal, sin una enfermedad hepática severa, y que no reciban un tratamiento concomitante que inhiba o induzca la actividad de las enzimas del citocromo p450. Se excluyeron pacientes con infección por virus de inmunodeficiencia

humana, con factores de riesgo para prolongación de QT, o con factores de riesgo para desarrollar torsade de Pointes¹¹. Cada paciente que recibió isavuconazol fue pareado con hasta tres pacientes como control que recibieron amfotericina B del registro Fungiscope (realizado en Europa y Asia) según el estado de severidad de la enfermedad (compromiso del sistema nervioso central o enfermedad diseminada), presencia de una neoplasia maligna hematológica, y tratamiento quirúrgico dentro de 7 días del inicio de la terapia antifúngica. En total, 21 pacientes del estudio VITAL fueron emparejados con 33 pacientes del registro Fungiscope (14 casos con un control, dos casos con dos controles cada uno, y cinco casos con tres controles cada uno). Isavuconazol fue administrado 200 mg cada 8 horas por 6 dosis, seguido de 200 mg/d, con evaluaciones a los tres primeros días, una semana, dos semanas, cuatro semanas, 42 días, 84 días, y luego mensualmente hasta discontinuar el tratamiento. En el grupo control, los pacientes recibieron tratamiento con amfotericina B deoxicolato (7 pacientes, 21 %), liposomal (22 pacientes, 67 %), o de complejo lipídico (cuatro pacientes, 12 %). La mediana de la dosis brindada para cada tratamiento del grupo control fue de 70 mg (rango: 50 a 80 mg), 350 mg (rango: 20 a 1000 mg), y 325 mg (rango: 250 a 350 mg), respectivamente, mientras que la mediana de días de tratamiento fue de 18 días (rango intercuartílico [RIC]: 13 a 34 días) para todos ellos. El desenlace primario fue la respuesta general, definida como exitosa si fue parcial¹² o completa¹³, a los 42 días de tratamiento. Los desenlaces secundarios fueron la respuesta general (medida en los días 84 y al final del tratamiento), clínica (resolución de síntomas y hallazgos físicos), radiológica (según lo considerado por el comité evaluador), y microbiológica (erradicación o presunta erradicación) en los días 42, 84 y al final del tratamiento, así como la mortalidad para los mismos tiempos de seguimiento.

En total, se incluyeron 37 pacientes que recibieron isavuconazol (32 con una enfermedad confirmada y cinco con una enfermedad probable), de los cuales 21 (56.8 %) lo recibieron como primera línea de tratamiento, 11 (29.7 %) debido a falta de respuesta con un antifúngico previo, y cinco (13.5 %) debido a no tolerar otros antifúngicos. El 27 % tuvo un síndrome pulmonar, 32 % un síndrome pulmonar que involucró también a otros órganos, y 41 % una enfermedad fuera del foco pulmonar. La mediana de días de tratamiento con isavuconazol fue de 84 días (RIC: 19 a 179), con solo siete (19 %) que lo recibieron por más de 180 días. Cabe resaltar que en este pareamiento solo se consideraron a los pacientes que recibieron isavuconazol como primera línea de tratamiento.

A continuación, se presentan los resultados de los subgrupos de pacientes que recibieron isavuconazol debido a falta de respuesta con un antifúngico previo y que no toleraron otros antifúngicos, al ser los que responden a la pregunta PICO de esta ETS.

¹¹ La torsade de Pointes es un tipo poco frecuente de taquicardia ventricular que se produce en el contexto de un intervalo QT prolongado. Se refiere a una arritmia cardíaca ventricular que se caracteriza por una apariencia particular en un electrocardiograma.

¹² La respuesta parcial fue definida como la resolución de algunos síntomas y hallazgos físicos relacionados con la infección, mejoría de anomalías radiológicas según lo considerado por el comité evaluador, y una erradicación presuntiva o documentada.

¹³ La respuesta completa fue definida como la resolución de todos los síntomas clínicos y hallazgos físicos, resolución de anomalías radiológicas según lo considerado por el comité evaluador, y erradicación presuntiva o documentada.

La mortalidad a los 42 días entre estos subgrupos fue de 45 % y 40 %, respectivamente, siendo la misma a los 84 días de seguimiento. En cuanto a la respuesta general a isavuconazol, ningún paciente de ambos grupos obtuvo una respuesta completa a los 42 días de tratamiento. A los 84 días, solo 1 (9 %) paciente que no tuvo una respuesta a un antifúngico previo tuvo una respuesta completa, y 2 (18 %) del mismo grupo la tuvieron al final del tratamiento. La respuesta parcial a los 42 días, 84 días, y al final del tratamiento fue de 9 %, 27 %, y 18 %, respectivamente, en el grupo de pacientes que recibieron isavuconazol debido a falta de respuesta con un antifúngico previo. Por su parte, los pacientes que recibieron isavuconazol debido a que no toleraron otros antifúngicos tuvieron una respuesta parcial de 0 % a los 42 días, 20 % a los 84 días, y 20 % al final del tratamiento. Además, 36 % a los 42 días, 0 % a los 84 días, y 18 % al final del tratamiento tuvieron una enfermedad estable en el grupo de pacientes con falta de respuesta con un antifúngico previo. Estos porcentajes fueron de 60 %, 40 %, y 40 %, respectivamente, en el grupo de pacientes que no toleraron otros antifúngicos. Asimismo, 0 %, 9 %, y 45 % tuvieron una enfermedad progresiva en los mismos tres momentos de seguimiento en el grupo de pacientes con falta de respuesta con un antifúngico previo. Además, ningún paciente del grupo que no toleraron otros antifúngicos tuvo una enfermedad progresiva a los 42 y 84 días de seguimiento, mientras que el 40 % del mismo grupo tuvieron una enfermedad progresiva al final del tratamiento.

A continuación, se presentan los resultados del total de pacientes, considerando la comparación con la cohorte histórica externa. La mortalidad a los 42 días fue similar ($p=0.78$) para quienes recibieron isavuconazol (siete de 21, 33 %) en comparación del grupo control (13 de 33, 39 %) que recibió amfotericina B, al igual que la probabilidad de sobrevida hasta el día 84 de tratamiento (57 % isavuconazol vs. 50 % amfotericina, HR: 0.83, IC 95 %: 0.37 a 1.88, $p=0.65$). De igual forma, la mortalidad para pacientes con una neoplasia maligna hematológica (cinco de 11, 45 % vs. siete de 18, 39 %) y enfermedad severa (seis de 12, 50 % vs. ocho de 13, 62 %) fue similar entre ambos grupos, mientras que la mortalidad fue mayor en el grupo de isavuconazol para quienes fueron sometidos a un tratamiento quirúrgico (cuatro de nueve, 44 %, vs. tres de 13, 23 %), aunque no se realizó una prueba de hipótesis para estos subgrupos.

A continuación, se presentan los resultados del total de pacientes y según subgrupos de forma descriptiva, sin realizar alguna comparación. En el grupo que recibió isavuconazol, la mortalidad a los 42 días en el subgrupo de pacientes que lo recibieron como tratamiento primario, fue de 33 %, la que aumentó hasta el 43 % a los 84 días de seguimiento. En cuanto a la respuesta general a isavuconazol, ningún paciente obtuvo una respuesta completa a los 42 días de tratamiento, 5 % a los 84 días, y 14 % al final del tratamiento, proviniendo mayormente del grupo de pacientes que no tuvieron una respuesta favorable a un antifúngico previo (18 %). La respuesta parcial a los 42 días, 84 días, y al final del tratamiento fue de 11 %, 14 %, y 17 %, respectivamente, en su mayoría del subgrupo de pacientes sin respuesta a un antifúngico previo (27 % a los 84 días) y en quienes fueron intolerantes a otros antifúngicos (20 % a los 84 días). Además,

43 %, 30 % y 29 % tuvieron una enfermedad estable a los 42 días, 84 días, y al final del tratamiento, respectivamente. Asimismo, 3 %, 3 %, y 40 % tuvieron una enfermedad progresiva en los mismos tres momentos de seguimiento, respectivamente. De los 37 pacientes que recibieron isavuconazol, el 95 % tuvo al menos un evento adverso, siendo los más frecuentes los vómitos (32 %), diarrea (27 %), náuseas (27 %), y pirexia (27 %). Por otro lado, 75.7 % del grupo que recibió isavuconazol presentaron al menos un evento adverso serio entre los cuales se encontraron: neumonía (8.1 %), shock séptico (8.1 %), falla renal aguda (5.4 %), falla hepática aguda (2.7 %), y falla respiratoria aguda (2.7 %).

En el análisis crítico, se consideró al estudio VITAL como de alto riesgo de sesgo debido a su diseño no aleatorizado, de un solo brazo, y la comparación con un grupo control histórico externo. Existe la posibilidad de sesgo de selección, ya que los participantes no fueron asignados aleatoriamente, ni se ocultó su asignación a la intervención en estudio. Esto podría incurrir en confusión, dado que puede haber características no consideradas en el estudio que afecten los resultados y que no se tomaron en cuenta en el análisis de los datos. La falta de un grupo control dentro del mismo estudio llevó al uso de los datos de pacientes de un registro externo como el de Fungiscope. En este punto, es importante señalar que los investigadores no tuvieron control sobre la recolección de datos, la definición de desenlaces o su evaluación dentro del registro que formó el grupo control, entre otras consideraciones metodológicas. Adicionalmente, se observaron diferencias importantes entre los grupos comparados. Por ejemplo, las proporciones de varones y mujeres de ambos grupos (varones: 81 % en isavuconazol y 67 % amfotericina B), raza (blanca: 57 % en isavuconazol y 94 % amfotericina B), condición base (uso de inmunosupresores: 43 % isavuconazol y 27 % amfotericina B), certidumbre del diagnóstico (mucormicosis confirmada: 86 % isavuconazol y 61 % amfotericina B), localización de la enfermedad (solo síndrome pulmonar: 5 % isavuconazol y 30 % amfotericina B), y la mediana del tiempo de tratamiento (102 días isavuconazol, 18 días amfotericina B, y 34 días amfotericina B seguido de posaconazol) difirieron entre ambos grupos. De esta manera, alguna de las intervenciones estudiadas pudo brindar resultados más favorables debido a que su grupo de pacientes tuvieron características que favorezcan una mejor respuesta.

Además, es probable que el estudio presente sesgo de realización, ya que ni los pacientes ni el personal que administró el tratamiento estuvieron cegados a la administración de isavuconazol. Esto también introduce la posibilidad de un sesgo de detección, puesto que los evaluadores de los desenlaces pudieron haber utilizado diferentes criterios o herramientas tanto en el estudio VITAL como en el registro Fungiscope, ya que los investigadores no controlaron la recolección de datos del registro mencionado. Los autores no calcularon un tamaño de muestra debido a que se trata de una enfermedad rara, lo que limita la posibilidad de alcanzar una potencia estadística adecuada para responder a las hipótesis planteadas, incrementando la imprecisión de los resultados. Asimismo, el tamaño de muestra para pacientes con una enfermedad progresiva a pesar de recibir un tratamiento previo y en aquellos que no toleraron el

tratamiento previo fue pequeña (11 y cinco pacientes). También cabe destacar que el grupo de pacientes emparejados con el control histórico solo incluía a quienes recibieron isavuconazol como tratamiento de primera línea, lo que hace que los resultados en estos subgrupos deban ser considerados como exploratorios.

No se cuentan con resultados a largo plazo (seis meses o más) para la comparación con el grupo control y hubo una pérdida considerable de participantes que fueron evaluados hasta los 180 días de tratamiento, quedando solo dos pacientes hasta este momento de seguimiento (ambos pacientes recibieron isavuconazol como primera línea de tratamiento). De esta manera, los resultados a largo plazo serían inciertos considerando un sesgo de desgaste debido a la considerable pérdida de pacientes. No se realizaron comparaciones con el grupo control del registro Fungiscope con relación a la seguridad de los medicamentos. Por otro lado, no se brindan resultados específicos para pacientes con compromiso exclusivo del sistema nervioso central, además de ser una pequeña parte de la muestra (seis de 21 pacientes, 29 %). Por último, el estudio incurrió en sesgo de patrocinio dado que la industria farmacéutica diseñó el estudio y realizó los análisis estadísticos, lo que podría incurrir en un reporte selectivo de datos (Fabbri et al., 2018).

En resumen, las guías de práctica clínica incluidas coinciden en recomendar como primera alternativa terapéutica antifúngica a amfotericina B liposomal para el tratamiento de pacientes con mucormicosis, mencionando como alternativas terapéuticas a isavuconazol y posaconazol sin preferencia de una sobre la otra (Cornely et al., 2019; Tissot et al., 2017; Wu et al., 2023). En el contexto específico de pacientes que presentan una enfermedad progresiva o que presenten toxicidad a un antifúngico previo, isavuconazol y posaconazol fueron recomendadas por una GPC con una similar fuerza de recomendación, además que inclusive podría optarse por usar amfotericina B liposomal, pero con una dosis reducida (< 5mg/kg) en estos casos (Cornely et al., 2019). La amfotericina B liposomal tuvo un mayor grado de recomendación que isavuconazol y posaconazol (recomendación moderada vs. marginal), aunque no se mencionó la preferencia de uso de alguna de ellas (Cornely et al., 2019). Las ETS incluidas aprueban o recomiendan el uso de isavuconazol en pacientes con mucormicosis invasiva considerando que su uso podría restringirse a pacientes en quienes brindar amfotericina B sería inapropiado. No obstante, su aprobación en Canadá requirió un descuento mayor al 70 % (CDA, 2019), y el SMC mencionó que el uso de posaconazol reduciría el costo del tratamiento (SMC, 2016). Además, el contexto de la ETS del SMC de aquel momento consideraba el uso de posaconazol para mucormicosis como fuera de etiqueta, lo que favoreció la aprobación de isavuconazol por necesidad terapéutica. Asimismo, la CDA señaló una elevada ocurrencia de eventos adversos serios (61.1 %) siendo la falla renal aguda (5.5 %) la más frecuente relacionada al tratamiento, y que un 95.2 % de las personas que recibieron isavuconazol presentaron uno o más eventos adversos. Tanto las GPC como las ETS basaron sus decisiones en el estudio VITAL. Los resultados del estudio VITAL para pacientes sin respuesta o intolerantes a antifúngicos previos deberían ser considerados exploratorios, dado el tamaño limitado

de la muestra (11 y 5 pacientes, respectivamente). Además, estos resultados no fueron comparados con el grupo control del registro Fungiscope ni en términos de seguridad de los medicamentos. Estas limitaciones metodológicas, junto con otras previamente mencionadas, llevaron a clasificar al estudio VITAL como de alto riesgo de sesgo. Es necesario mencionar que se observó una elevada ocurrencia de eventos adversos serios (75.7 %) en los pacientes que recibieron isavuconazol, así como un registro de eventos adversos serios debido a falla renal aguda en un grupo de pacientes (5.4 %). Además, se reportó una elevada ocurrencia de eventos adversos serios y no serios (95 %). Sin embargo, no se cuentan con resultados comparativos sobre la seguridad de isavuconazol en comparación con algún tipo de amfotericina B. Cabe mencionar que en el contexto de EsSalud actualmente los pacientes cuentan como alternativas terapéuticas para el tratamiento, tales como amfotericina B liposomal y posaconazol.

En conclusión, se consideraron los siguientes aspectos: i) Los pacientes con mucormicosis invasiva sin respuesta, intolerantes, o con contraindicación a dosis convencionales de amfotericina B deoxicolato cuentan como alternativa terapéutica a la amfotericina B liposomal y posaconazol que se encuentran disponibles en el petitorio de EsSalud; ii) Una GPC recomienda el uso de isavuconazol, posaconazol, o amfotericina B liposomal en casos de mucormicosis invasiva con enfermedad progresiva o toxicidad al tratamiento con otros antifúngicos. De ellas, la amfotericina B liposomal tuvo un mayor grado de recomendación, aunque no se mencionó la preferencia del uso de alguna de ellas para ese grupo de pacientes; iii) Las ETS incluidas, dirigidas a una población más amplia que la del objetivo del presente dictamen, no encontraron evidencia comparativa; no obstante optaron por incorporar isavuconazol considerando reducciones en el precio del medicamento; así una de ellas condicionó su uso a una reducción del precio de al menos el 70 %, mientras que otra estimó que su uso conllevaría un costo mayor comparado con el uso de posaconazol; iv) El estudio VITAL solo reportó resultados descriptivos para la población objetivo de la presente ETS. La falta de un grupo control no permite establecer una relación causa-efecto sobre el uso de isavuconazol en los desenlaces estudiados para los pacientes sin respuesta o intolerantes a antifúngicos previos, existiendo incertidumbre sobre el efecto comparativo con otros antifúngicos. Además, presenta diversas limitaciones metodológicas y un reducido número de participantes con enfermedad progresiva o intolerancia a otros antifúngicos, que limitan la validez de sus resultados. Incluso, si se tomara en cuenta los resultados comparativos de isavuconazol frente a otros antifúngicos en aquellos que respondieron o toleraron antifúngicos previos, no se observó diferencia en la mortalidad. Además, se registraron eventos adversos serios en una gran parte de los pacientes que recibieron isavuconazol, incluyendo la falla renal. v) No se encontró evidencia comparativa entre isavuconazol y posaconazol o amfotericina B liposomal en la población objetivo, que permita emitir un juicio sobre si preferir uno por sobre el otro teniendo en cuenta que ambos son estrategias terapéuticas para la población evaluada; por lo cual no se tiene el sustento técnico necesario para justificar su uso. Esto es de especial relevancia para la sostenibilidad del sistema sanitario, el cual cuenta con recursos finitos, porque financiar tecnologías que no han probado ser más eficaces o seguras para el tratamiento de

pacientes con mucormicosis invasiva sin respuesta, intolerantes, o con contraindicación a dosis convencionales de amfotericina B deoxicolato se traduciría en un gasto que hasta el momento no es posible justificar técnicamente; lo cual pone en riesgo la financiación de otras tecnologías que sí han probado ser eficaces y/o seguras.

VI. CONCLUSIÓN

Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación-IETSI no aprueba el uso de isavuconazol para pacientes mayores de 18 años con mucormicosis invasiva que no respondan, toleren, o con contraindicación a dosis convencionales de amfotericina B deoxicolato.

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Ambrosioni, J., Bouchuiguir-Wafa, K., & Garbino, J. (2010). Emerging invasive zygomycosis in a tertiary care center: Epidemiology and associated risk factors. *International Journal of Infectious Diseases: IJID: Official Publication of the International Society for Infectious Diseases*, 14 Suppl 3, e100-103. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2009.11.024>
- Bitar, D., Van Cauteren, D., Lanternier, F., Dannaoui, E., Che, D., Dromer, F., Desenclos, J. C., & Lortholary, O. (2009). Increasing incidence of zygomycosis (mucormycosis), France, 1997-2006. *Emerging Infectious Diseases*, 15(9), 1395-1401. <https://doi.org/10.3201/eid1509.090334>
- CDA. (2019). *Isavuconazole* | CDA-AMC. <https://www.cadth.ca/isavuconazole>
- Cornely, O. A., Alastruey-Izquierdo, A., Arenz, D., Chen, S. C. A., Dannaoui, E., Hochhegger, B., Hoenigl, M., Jensen, H. E., Lagrou, K., Lewis, R. E., Mellinshoff, S. C., Mer, M., Pana, Z. D., Seidel, D., Sheppard, D. C., Wahba, R., Akova, M., Alanio, A., Al-Hatmi, A. M. S., ... Mucormycosis ECMM MSG Global Guideline Writing Group. (2019). Global guideline for the diagnosis and management of mucormycosis: An initiative of the European Confederation of Medical Mycology in cooperation with the Mycoses Study Group Education and Research Consortium. *The Lancet. Infectious Diseases*, 19(12), e405-e421. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(19\)30312-3](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(19)30312-3)
- Corzo-León, D. E., Chora-Hernández, L. D., Rodríguez-Zulueta, A. P., & Walsh, T. J. (2018). Diabetes mellitus as the major risk factor for mucormycosis in Mexico: Epidemiology, diagnosis, and outcomes of reported cases. *Medical Mycology*, 56(1), 29-43. <https://doi.org/10.1093/mmy/myx017>
- DailyMed. (2023). *DailyMed—CRESEMBA- isavuconazonium sulfate capsule CRESEMBA- isavuconazonium sulfate injection, powder, lyophilized, for solution*. <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=8f7f73b8-586a-4df0-935f-fecd4696c16c>
- DIGEMID. (2017). *CRESEMBA*. https://www.digemid.minsa.gob.pe/Archivos/FichasTecnicas/EspecialidadesFarmaceuticas/2018/EE06060_FT_V01.pdf

- DIGEMID. (2018a). *R.D. N° 4635-2018-DIGEMID/DPF/UFM/MINSA*.
https://www.digemid.minsa.gob.pe/Archivos/Resoluciones/DPF/2018/RD_DPF_0004635_2018.pdf
- DIGEMID. (2018b). *R.D. N° 5895-2018-DIGEMID/DPF/UFM/MINSA*.
https://www.digemid.minsa.gob.pe/Archivos/Resoluciones/DPF/2018/RD_DPF_0005895_2018.pdf
- Dolatabadi, S., Ahmadi, B., Rezaei-Matehkolaei, A., Zarrinfar, H., Skiada, A., Mirhendi, H., Nashibi, R., Niknejad, F., Nazeri, M., Rafiei, A., Gharaghani, M., Erami, M., Taghipour, S., Piri, F., & Makimura, K. (2018). Mucormycosis in Iran: A six-year retrospective experience. *Journal De Mycologie Medicale*, 28(2), 269-273.
<https://doi.org/10.1016/j.mycmed.2018.02.014>
- Ellsworth, M., & Ostrosky-Zeichner, L. (2020). Isavuconazole: Mechanism of Action, Clinical Efficacy, and Resistance. *Journal of Fungi*, 6(4), 324.
<https://doi.org/10.3390/jof6040324>
- EMA. (2023). *Cresemba | European Medicines Agency*.
<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/cresemba>
- Fabbri, A., Lai, A., Grundy, Q., & Bero, L. A. (2018). The Influence of Industry Sponsorship on the Research Agenda: A Scoping Review. *American Journal of Public Health*, 108(11), e9-e16. <https://doi.org/10.2105/AJPH.2018.304677>
- FDA. (2021). *CRESEMBA® (isavuconazonium sulfate)*.
https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/207500s008,207501s007lbl.pdf
- Guinea, J., Escribano, P., Vena, A., Muñoz, P., Martínez-Jiménez, M. D. C., Padilla, B., & Bouza, E. (2017). Increasing incidence of mucormycosis in a large Spanish hospital from 2007 to 2015: Epidemiology and microbiological characterization of the isolates. *PloS One*, 12(6), e0179136. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0179136>
- IETSI - EsSalud. (2016). *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-DETSIETSI-2016*. Lima, Perú. https://ietsi.essalud.gob.pe/wp-content/uploads/2021/12/DICT_046_SDEPFYOTS_DETS_fe_erratas.pdf
- IETSI - EsSalud. (2022). *Eficacia y seguridad de amfotericina B liposomal en pacientes adultos con mucormicosis e intolerancia o contraindicación a amfotericina B deoxicolato. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 038-DETS-IETSI-2022*. Lima, Perú. <https://ietsi.essalud.gob.pe/wp-content/uploads/2022/11/DICT.-038-DETS-2022.pdf>
- Jeong, W., Keighley, C., Wolfe, R., Lee, W. L., Slavin, M. A., Kong, D. C. M., & Chen, S. C.-A. (2019). The epidemiology and clinical manifestations of mucormycosis: A systematic review and meta-analysis of case reports. *Clinical Microbiology and Infection*, 25(1), 26-34. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2018.07.011>
- Maertens, J. A., Raad, I. I., Marr, K. A., Patterson, T. F., Kontoyiannis, D. P., Cornely, O. A., Bow, E. J., Rahav, G., Neofytos, D., Aoun, M., Baddley, J. W., Giladi, M., Heinz, W. J., Herbrecht, R., Hope, W., Karthaus, M., Lee, D.-G., Lortholary, O., Morrison, V. A., ... Ullmann, A. J. (2016). Isavuconazole versus voriconazole for primary treatment of invasive mould disease caused by *Aspergillus* and other filamentous fungi

- (SECURE): A phase 3, randomised-controlled, non-inferiority trial. *The Lancet*, 387(10020), 760-769. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)01159-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)01159-9)
- Marty, F. M., Ostrosky-Zeichner, L., Cornely, O. A., Mullane, K. M., Perfect, J. R., Thompson, G. R., Alangaden, G. J., Brown, J. M., Fredricks, D. N., Heinz, W. J., Herbrecht, R., Klimko, N., Klyasova, G., Maertens, J. A., Melinkeri, S. R., Oren, I., Pappas, P. G., Ráčil, Z., Rahav, G., ... VITAL and FungiScope Mucormycosis Investigators. (2016). Isavuconazole treatment for mucormycosis: A single-arm open-label trial and case-control analysis. *The Lancet. Infectious Diseases*, 16(7), 828-837. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(16\)00071-2](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(16)00071-2)
- Prakash, H., & Chakrabarti, A. (2019). Global Epidemiology of Mucormycosis. *Journal of Fungi*, 5(1), 26. <https://doi.org/10.3390/jof5010026>
- Prakash, H., Ghosh, A. K., Rudramurthy, S. M., Singh, P., Xess, I., Savio, J., Pamidimukkala, U., Jillwin, J., Varma, S., Das, A., Panda, N. K., Singh, S., Bal, A., & Chakrabarti, A. (2019). A prospective multicenter study on mucormycosis in India: Epidemiology, diagnosis, and treatment. *Medical Mycology*, 57(4), 395-402. <https://doi.org/10.1093/mmy/myy060>
- Seidel, D., Simon, M., Sprute, R., Lubnow, M., Evert, K., Speer, C., Seeßle, J., Khatamzas, E., Merle, U., Behrens, C., Blau, I. W., Enghard, P., Haas, C. S., Steinmann, J., Kurzai, O., & Cornely, O. A. (2022). Results from a national survey on COVID-19-associated mucormycosis in Germany: 13 patients from six tertiary hospitals. *Mycoses*, 65(1), 103-109. <https://doi.org/10.1111/myc.13379>
- Skiada, A., Lass-Floerl, C., Klimko, N., Ibrahim, A., Roilides, E., & Petrikos, G. (2018). Challenges in the diagnosis and treatment of mucormycosis. *Medical Mycology*, 56(suppl_1), S93-S101. <https://doi.org/10.1093/mmy/myx101>
- Skiada, A., Pavleas, I., & Drogari-Apiranthitou, M. (2020). Epidemiology and Diagnosis of Mucormycosis: An Update. *Journal of Fungi*, 6(4), Article 4. <https://doi.org/10.3390/jof6040265>
- SMC. (2016). *Isavuconazole (Cresemba)*. Scottish Medicines Consortium. <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/isavuconazole-cresemba-fullsubmission-112916/>
- Tissot, F., Agrawal, S., Pagano, L., Petrikos, G., Groll, A. H., Skiada, A., Lass-Flörl, C., Calandra, T., Viscoli, C., & Herbrecht, R. (2017). ECIL-6 guidelines for the treatment of invasive candidiasis, aspergillosis and mucormycosis in leukemia and hematopoietic stem cell transplant patients. *Haematologica*, 102(3), 433-444. <https://doi.org/10.3324/haematol.2016.152900>
- Torres-Narbona, M., Guinea, J., Martínez-Alarcón, J., Muñoz, P., & Gadea, I. (2007). Impact of Zygomycosis on Microbiology Workload: A Survey Study in Spain. *Journal of Clinical Microbiology*, 45(6), 2051-2053. <https://doi.org/10.1128/JCM.02473-06>
- Wu, H.-Y., Chang, P.-H., Huang, Y.-S., Tsai, C.-S., Chen, K.-Y., Lin, I.-F., Hsieh, W.-H., Tsai, W.-L., Chen, J.-A., Yang, T.-L., Lee, C.-Y., Ho, T.-S., Wang, H.-W., Huang, S.-F., Wu, A. Y.-J., Chen, H.-J., Chen, Y.-C., Chen, W.-C., Tseng, C.-H., ... 7th Guidelines Recommendations for Evidence-based Antimicrobial agents use in Taiwan (GREAT) working group. (2023). Recommendations and guidelines for the diagnosis and management of Coronavirus Disease-19 (COVID-19) associated bacterial and fungal infections in Taiwan. *Journal of Microbiology, Immunology, and Infection = Wei Mian Yu Gan Ran Za Zhi*, 56(2), 207-235. <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2022.12.003>

VIII. MATERIAL SUPLEMENTARIO

ESTRATEGIAS DE BÚSQUEDAS

Tabla 1. Estrategia de búsqueda bibliográfica en PubMed

Base de datos	PubMed Fecha de búsqueda: 26 de abril 2024		Resultado
Estrategia	#1	(Mucormycosis[Mesh] OR Mucormycos*[tiab] OR Mucorales Infection*[tiab] OR Mucorales Mycos*[tiab] OR Mucor Infection*[tiab] OR Mucor Mycos*[tiab] OR Rhizopus[tiab] OR Mucor[tiab] OR Cunninghamella[tiab] OR Apophysomyces[tiab] OR Absidia[tiab] OR Saksenaee[tiab] OR Rhizomucor[tiab]) AND (Isavuconazole[Supplementary Concept] OR Isavuconazol*[tiab] OR Cresemba[tiab])	252

Tabla 2. Estrategia de búsqueda bibliográfica en The Cochrane Library

Base de datos	Cochrane Library Fecha de búsqueda: 26 de abril 2024		Resultado
Estrategia	#1	MH Mucormycosis	2
	#2	Mucormycos*:ti,ab,kw	59
	#3	(Mucor* NEAR/3 Infection*):ti,ab,kw	5
	#4	(Mucor* NEAR/3 Mycos*):ti,ab,kw	9
	#5	Rhizopus:ti,ab,kw	15
	#6	Mucor:ti,ab,kw	14
	#7	Cunninghamella:ti,ab,kw	2
	#8	Apophysomyces:ti,ab,kw	0
	#9	Absidia:ti,ab,kw	0
	#10	Saksenaee:ti,ab,kw	0
	#11	Rhizomucor:ti,ab,kw	0
	#12	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11	84
	#13	Isavuconazol*:ti,ab,kw	69
	#14	Cresemba:ti,ab,kw	1
	#15	#13 OR #14	69
	#16	#12 AND #15	11

Tabla 3. Estrategia de búsqueda bibliográfica en LILACS

Base de datos	LILACS Fecha de búsqueda: 26 de abril de 2024		Resultado
Estrategia	#1	isavuconazol* OR cresemba AND (db:("LILACS"))	5