

Eficacia y seguridad del isavuconazol: ¿Qué nos dice la evidencia?

Efficacy and safety of isavuconazole: What does evidence tell us?

Mariano Scolari, Bárbara Gueler

RESUMEN

Isavuconazol es un nuevo antifúngico aprobado para el tratamiento de la aspergilosis invasiva y la mucormicosis. Se ha descrito que presenta ciertos beneficios en cuanto a seguridad y propiedades farmacocinéticas con respecto a diversos medicamentos para el tratamiento de las mismas patologías. Si bien no se han demostrado ventajas sustanciales en eficacia respecto de otros antifúngicos, su utilización se ha incrementado, en especial en pacientes inmunocomprometidos o con enfermedades oncohematológicas. El objetivo de este trabajo es describir y discutir acerca de la evidencia disponible sobre el isavuconazol relativa a su eficacia y seguridad.

Palabras clave: isavuconazol, eficacia, seguridad, infección fúngica invasiva.

ABSTRACT

Isavuconazole is a new antifungal approved for the treatment of invasive aspergilosis and mucormycosis. It has been described that it has certain benefits in terms of safety and pharmacokinetic properties, in relation to other medications, for the treatment of the same pathologies. Although there have been no substantial advantages in efficacy, compared to other antifungals, its use has increased, especially in immunocompromised patients or those with oncohematological diseases. The aim of this work is to describe and discuss the available evidence on isavuconazole regarding its efficacy and safety.

Keywords: isavuconazole, efficacy, safety, invasive fungal infection.

Fronteras en Medicina 2020;15(3):183-189. <https://DOI.org/10.31954/RFEM/202003/0183-0189>

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades fúngicas invasivas, frecuentemente causadas por *Aspergillus* spp y *Candida* spp en pacientes inmunodeprimidos o con patología oncohematológica, son una causa común de morbimortalidad y de incremento de los costos en salud¹⁻⁴. Actualmente se cuenta con distintas opciones terapéuticas para tratar infecciones fúngicas sistémicas de distintas características: anfotericina B, triazoles, equinocandinas, entre algunas otras⁵⁻⁷. Recientemente se ha introducido en la terapéutica una nueva molécula, conocida como isavuconazol, aprobada por la *Food and Drugs Administration* (FDA) para el tratamiento de la aspergilosis invasiva y la mucormicosis refractaria a anfotericina B⁸. Isavuconazol es un triazol antifúngico que corresponde al metabolito activo del sulfato de isavuconazonio⁹. Dicho medicamen-

to se encuentra disponible en ampollas para administración endovenosa de 200 mg de isavuconazol (372.6 mg de sulfato de isavuconazonio) y comprimidos orales de 100 mg (186.3 mg de sulfato de isavuconazonio)¹⁰.

Al igual que otros triazoles, actúa inhibiendo la enzima lanosterol 14-alfa-desmetilasa, la cual es responsable de la síntesis de ergosterol, el principal esterol de la membrana celular fúngica, lo cual conduce a la fragilidad de la misma y a la pérdida de sus funciones¹¹. Su aparentemente favorable perfil de seguridad¹², un comportamiento farmacocinético lineal¹³, buena biodisponibilidad oral⁹ y la falta de necesidad de monitoreo terapéutico¹³ frente a sus congéneres voriconazol y posaconazol, ha resultado en un incremento del uso de este medicamento. Adicionalmente, se postula que su perfil de interacciones droga-droga también sería favorable¹⁴. Sin embargo, no ha demostrado ventajas sustanciales en eficacia frente a ninguno de los comparadores contra los que se ha estudiado (voriconazol, anfotericina B y caspofungina)^{12,15-16}. En este trabajo, se describirán y discutirán los hallazgos presentados en la bibliografía en cuanto a su eficacia y seguridad.

Servicio de Farmacia. Hospital Británico de Buenos Aires. CABA.

Correspondencia: Mariano Scolari. Servicio de Farmacia. Hospital Británico de Buenos Aires. Perdriel 74, C1280AEB CABA. Rep. Argentina. Tel.: (011) 4309-6400. Interno 6533. marianojscolari@gmail.com

Los autores declaran no poseer conflictos de intereses.

Recibido: 23/08/2020 | Aceptado: 14/09/2020

EVALUACIÓN DE LA EFICACIA Y SEGURIDAD DEL ISAVUCONAZOL

Recientemente se han realizado diversos estudios que han evaluado la eficacia y seguridad del isavuconazol en

Tabla 1. Dosis de isavuconazol y anfotericina B empleadas en el estudio VITAL.

Medicamento	Dosis media (rango)
Isavuconazol	200 mg (NA)
Anfotericina B deoxicolato	70 mg (50 - 80)
Anfotericina B complejo lipídico	325 mg (250 - 350)
Anfotericina B liposomal	350 mg (20 - 1000)

Adaptado de Marty et al. (2016)¹⁵

patologías como la mucormicosis, aspergilosis invasiva, candidiasis y otras infecciones fúngicas. A continuación, se describirán algunos de los estudios más relevantes disponibles en la materia.

El estudio SECURE¹² evaluó la eficacia del isavuconazol frente a voriconazol en el tratamiento de infección fúngica invasiva causada por *Aspergillus* spp y otros hongos filamentosos. Para este estudio se empleó un diseño de ensayo de no inferioridad, randomizado, doble ciego, por intención de tratar y/o análisis por protocolo; con un margen aceptable $\leq 10\%$ (IC: 95%). Los autores estimaron que si la diferencia para el isavuconazol no cruza este margen, podría considerarse que este fármaco retendría, al menos, el 80% de la actividad del voriconazol y, por lo tanto, sería no inferior. El desenlace primario fue mortalidad de cualquier causa al día 42 de tratamiento y el secundario respuesta global al final del mismo. Se incluyeron pacientes mayores de 18 años con una enfermedad fúngica invasiva de carácter probado, probable o posible, causada por *Aspergillus* spp u otros hongos filamentosos. Se excluyeron pacientes con disfunción hepática, falla renal moderada a severa, pacientes con infección avanzada por HIV, con tratamiento concomitante con inhibidores o inductores fuertes del citocromo P450 o en tratamiento profiláctico con otros azoles.

SECURE randomizó 258 pacientes a cada rama de tratamiento, finalizando el mismo 118 de estos en la rama isavuconazol y 120 en la de voriconazol. En ambas, la patología de base más frecuente fue la leucemia mieloide aguda, con una edad promedio de 51 años. En la rama isavuconazol se incluyeron 56% de pacientes de sexo masculino y en la de voriconazol, 63%.

Para los pacientes que recibieron isavuconazol, se empleó una dosis de carga de 200 mg cada 8 horas durante 48 horas y luego 200 mg por día, por vía endovenosa. En la rama voriconazol las dosis fueron 6 mg/kg cada 12 horas el primer día (dosis de carga) y luego un mantenimiento de 4 mg/kg cada 12 horas por vía intravenosa. Para ambas ramas el tratamiento podía continuar por vía oral o endovenosa desde el día 3 de tratamiento en adelante a las mismas dosis. A los pacientes de la rama isavuconazol se les administró un placebo (solo excipientes) a la hora 12 de haber administrado el medicamento a partir del día 3.

Los resultados de este estudio no mostraron diferencias significativas en la mortalidad al día 42 de tratamiento entre las ramas, ni en la respuesta al final del mismo,

Tabla 2. Duración del tratamiento en la rama isavuconazol y en la de anfotericina B.

Medicamento	Duración media del tratamiento (rango)
Isavuconazol	102 días (27 - 180)
Anfotericina B	18 días (13 - 34)
Anfotericina B seguida de posaconazol	34 días (14 - 111)

Adaptado de Marty et al. (2016)¹⁵

por lo que los autores concluyeron que isavuconazol sería no inferior a voriconazol.

En cuanto a la seguridad, no se encontraron diferencias significativas excepto a nivel hepatobiliar, ocular y de piel y mucosas en favor del isavuconazol, que, si bien presentó efectos adversos en esos niveles, lo hizo en una proporción menor en la muestra de estudio.

El estudio VITAL¹⁵ evaluó la eficacia del isavuconazol contra anfotericina B para el tratamiento de la mucormicosis. Se trata de un estudio con diseño caso-control, no ciego, de una sola rama. Se incluyeron pacientes de 18 o más años de edad, con peso mayor a 40 kg, intervalo QT corregido menor a 500 milisegundos, ausencia de falla hepática severa, sin tratamiento concomitante con inhibidores o inductores fuertes del citocromo P450. La información de los pacientes tratados con anfotericina B, usada como comparador, se extrajo de la base FungiScope, la cual mantiene un registro global y anónimo acerca de enfermedades fúngicas raras¹⁷. El desenlace primario de este estudio fue respuesta global al día 42 de tratamiento y el secundario, muerte de cualquier causa al día 42 y 84 de tratamiento.

Se empleó la dosis de isavuconazol de 200 mg cada 8 horas por 2 días y luego 200 mg cada 24 horas, por vía endovenosa. Para la rama de anfotericina B, la dosis varió según el tipo de anfotericina B que se empleó en el paciente documentado en FungiScope (Tabla 1).

Se incluyeron 37 pacientes en la rama isavuconazol y 33 en la de anfotericina B. De los 37 pacientes en la rama tratamiento, 21 recibieron isavuconazol como tratamiento primario, 11 por falta de respuesta a otros antifúngicos y 5 por intolerancia a otros fármacos.

La edad promedio en la rama isavuconazol fue 51 años y 57 años en la rama anfotericina B. En ambas el sexo predominante fue el masculino (63% y 81% respectivamente). La patología de base más frecuente en la rama isavuconazol fue la malignidad hematológica (59%), seguida de neutropenia y uso de inmunosupresores (49% cada una).

Al día 42 de tratamiento, ninguno de los pacientes de la rama isavuconazol (37) mostró respuesta completa, 11% (4) mostraron respuesta parcial, 43% mantuvo su enfermedad estable (16), 3% (1) progresión de la enfermedad, 35% (13) murieron y del 8% (3) restante se perdieron los datos.

En cuanto a mortalidad al día 42 y 84 de tratamiento (desenlace secundario), no se hallaron diferencias significativas entre ambas ramas.

Tabla 3. Parámetros y criterios de selección del metaanálisis en red de Herbrecht et al.

Parámetro	Criterio
Población	Pacientes adultos cursando infección fúngica invasiva probada, probable o posible causada por <i>Aspergillus spp.</i>
Intervención	Isavuconazol.
Comparadores	Voriconazol, anfotericina B liposomal, anfotericina B deoxicolato.
Desenlaces	Mortalidad, respuesta global, frecuencia de hospitalización y duración de estancia, discontinuación por efecto adverso, efectos adversos, efectos adversos serios, discontinuación por cualquier causa.
Tipo de estudio	Ensayos clínicos randomizados.
Lenguaje	Únicamente inglés.
Año	Últimos 20 años.
Exclusiones	Estudios de tratamiento combinado, revisiones, artículos de discusión, cartas y editoriales. Estudios cualitativos. Estudio de casos y series de casos. Estudio en animales. Resúmenes de conferencias.

Adaptado de Herbrecht et al. (2018)²¹

La duración del tratamiento con isavuconazol fue mayor comparada con la de anfotericina B (Tabla 2).

En cuanto a seguridad, el 95% (35) de los pacientes tratados con isavuconazol presentó, al menos, un efecto adverso; el más frecuente fue vómitos (32%), seguido de diarrea, náuseas y pirexia (27% cada una)

Los autores concluyeron que el isavuconazol sería tan efectivo como la anfotericina B, considerando los desenlaces evaluados como tratamiento primario de la mucormicosis, posiblemente con menos efectos adversos a nivel renal, aportando una alternativa oral para la continuación del tratamiento de manera ambulatoria.

Herbrecht et al. (2018)¹⁸ realizaron un metaanálisis en red para evaluar la eficacia del isavuconazol contra diversos antifúngicos para el tratamiento de la infección fúngica invasiva. Luego de aplicar la estrategia de búsqueda, se identificaron 455 artículos potencialmente elegibles de los cuales, tras descartar duplicados y los artículos que no cumplían con los criterios de inclusión (Tabla 3), se seleccionaron, finalmente, 4 estudios. El estudio 1 (1998)¹⁹ fue un ensayo clínico, no ciego, que comparó la anfotericina B deoxicolato (1 mg/kg) con anfotericina B liposomal (5 mg/kg) en pacientes con neutropenia asociada a infección fúngica invasiva. El estudio 2 (2011)²⁰ comparó una dosis estándar de anfotericina B liposomal (3 mg/kg) con una dosis elevada del medicamento (10 mg/kg). El estudio 3 (2015)²¹ evaluó la eficacia del voriconazol (4 mg/kg cada 12 horas endovenoso o 200 mg cada 12 horas por vía oral) con anfotericina deoxicolato (1 a 1.5 mg/kg). Finalmente, el estudio 4 corresponde al ensayo SECURE¹² descrito previamente.

El estudio 1 demostró significativamente menor mortalidad en la rama anfotericina B liposomal respecto de la deoxicolato, sin diferencia en la tasa de respuesta. No se hallaron diferencias entre las dosis de anfotericina B liposomal evaluadas en el estudio 2 en cuanto mortalidad o respuesta. Voriconazol demostró significativamente menor mortalidad y mayor tasa de respuesta en comparación con anfotericina B deoxicolato, en el estudio 3.

Las comparaciones indirectas del metaanálisis fueron isavuconazol contra anfotericina B deoxicolato, anfote-

ricina B liposomal a dosis estándar y anfotericina B liposomal a dosis elevadas.

Tras realizar el metaanálisis, isavuconazol demostró superioridad frente anfotericina B deoxicolato tanto en cuanto a mortalidad de cualquier causa, como la tasa de respuesta. No se hallaron diferencias comparado con la anfotericina B liposomal a ninguna de sus dosis.

Hassouna et al. (2019)²² realizaron un estudio *real world use* con diseño monocéntrico y retrospectivo en el cual evaluaron el uso del isavuconazol en pacientes infectados con distintas especies de hongos. Se evaluó el medicamento como tratamiento y como profilaxis primaria y secundaria de infección fúngica invasiva. Incluyeron pacientes adultos tratados con 3 o más dosis de isavuconazol entre junio 2015 y octubre 2017. Definieron como desenlace primario la respuesta al tratamiento a la sexta semana y como secundario, la muerte de cualquier causa a la sexta semana y los nuevos brotes de infección fúngica invasiva en pacientes que recibieron algún tipo de profilaxis.

Se incluyeron 91 pacientes con una edad promedio de 59 años y 64% de sexo masculino. La patología de base más frecuente fue la leucemia aguda (64%).

Los autores separaron a los pacientes del estudio en aquellos que recibieron isavuconazol como profilaxis primaria (7%), los que realizaron tratamiento y luego continuaron con profilaxis secundaria (11%) y los que solo realizaron tratamiento con isavuconazol (82%). Además consideraron a pacientes que recibían otros antifúngicos y que luego comenzaron a recibir isavuconazol por alguna razón (54%).

De los 91 pacientes incluidos, la respuesta al tratamiento fue evaluable en 68 (75%). De estos se obtuvo respuesta completa en el 22%, parcial en el 40% y ninguna respuesta en el 38%. La mortalidad global de la muestra fue del 24%, valor que alcanzó el 29% considerando a los pacientes en quienes se pudo evaluar la respuesta al tratamiento.

No se detectaron brotes de infección fúngica invasiva entre los pacientes que recibieron profilaxis con isavuconazol durante el estudio.

Entre los pacientes en los que se pudo aislar el patógeno, se observó predominio de *Aspergillus spp* (20%) y

Tabla 4. Comparación de las características claves de los estudios considerados. Las dosis de anfotericina B, empleadas en el estudio VITAL, se encuentran detalladas en la Tabla 1.

Nombre del estudio o autor (año)	Tipo de estudio	Pacientes incluidos (n)	Comparador	Dosis del comparador	Desenlace primario	Desenlace secundario	Resultado desenlace primario	Resultado desenlace secundario
SECURE (2016)	ENI	258 rama isavuconazol 258 rama voriconazol	Voriconazol	Carga: 6 mg/kg c/12 hs Mantenimiento: 4 mg/kg c/12 h	Mortalidad de cualquier causa al día 42	Respuesta global al final del tratamiento	Sin diferencias	Sin diferencias
VITAL (2016)	Caso control	37 rama isavuconazol 33 rama anfotericina B	Anfotericina B	Ver Tabla 1	Respuesta global al día 42	Mortalidad de cualquier causa al día 42 y 84	43% de enfermedad estable	Sin diferencias
Herbrecht (2018)	Metaanálisis en red	NA	Anfotericina B deoxicolato y liposomal	Anfotericina B deoxicolato: 1 mg/kg Anfotericina B liposomal: 3 mg/kg y 10 mg/kg	Mortalidad de cualquier causa	Respuesta global	Superioridad frente a anfotericina B deoxicolato	Superioridad frente a anfotericina B deoxicolato
ACTIVE (2019)	ENI	221 rama isavuconazol 219 rama caspofungina	Caspofungina	Carga: 70 mg c/24 hs. Mantenimiento: 50 mg c/24 h	Respuesta global al final del tratamiento endovenoso	Respuesta global a la segunda semana de finalizado el tratamiento	No se demostró no inferioridad	Sin diferencias
Hassouna (2019)	Real world use	91	NA	NA	Respuesta al tratamiento a la sexta semana	Mortalidad de cualquier causa a la sexta semana y nuevos brotes de infección	22% de respuesta completa en pacientes evaluables	29% de mortalidad global

ENI: estudio de no inferioridad, NA: no aplica.

Mucorales (12%). También se aisló, en menor proporción, *Candida* y *Cryptococcus* spp, entre otros. Sin embargo, en un alto porcentaje de pacientes (55%) no pudo identificarse el patógeno. Si bien los autores declaran algún tipo de respuesta al isavuconazol por parte de *Aspergillus* y Mucorales, no estaría claramente establecida para otras especies fúngicas.

Las causas principales, reportadas por los autores, de pasaje de otro antifúngico a isavuconazol fueron incremento empírico del espectro (17 pacientes), percepción de falta de respuesta (12), falla renal (2), toxicidad (9), interacciones droga-droga (8) y preferencia médica (1 paciente).

En cuanto a las reacciones adversas reportadas en el estudio, la más frecuente fue la náusea (20.8%) seguida por la diarrea (16.7%).

En 2019 se publicó el estudio ACTIVE¹⁶, en el que se comparó la eficacia y seguridad del tratamiento con isavuconazol contra el de caspofungina seguida de voriconazol oral, para el tratamiento primario de la candidemia y la candidiasis invasiva. Los autores emplearon un diseño de ensayo de no inferioridad, doble ciego, por intención de tratar. Incluyeron pacientes de al menos 18 años que cursaran candidemia o candidiasis invasiva, con hemocultivos o de tejido positivo a las 96 horas previas a la randomización, acompañadas de signos y síntomas de infección. Se excluyeron los pacientes con falla hepática, con endocarditis, osteomielitis o me-

ningitis causadas por *Candida* spp, los que presentan inmunodeficiencia severa o con tratamiento antifúngico por más de 48 horas.

Se empleó las dosis de 200 mg de isavuconazol endovenoso cada 8 horas las primeras 48 horas, seguido de 200 mg al día. La rama de caspofungina recibió 70 mg el primer día y luego 50 mg diarios. Al día 10 de tratamiento, a excepción de los pacientes que presentaron neutropenia, la terapia se rotó de endovenosa a oral en cada rama. En la de isavuconazol se empleó la dosis de 200 mg al día y en la de caspofungina se empleó voriconazol 400 mg cada 12 oral el primer día, luego 200 mg cada 12 horas. En la rama isavuconazol, los pacientes recibieron placebo a la hora 12 de administrada la dosis del mismo. En ambas ramas, el tratamiento se extendió por un mínimo de 14 días desde el último cultivo positivo, hasta un máximo de 56 días.

El desenlace primario fue respuesta global al final de la terapia endovenosa, definida como erradicación micológica y cura o mejoría clínica sin necesidad de emplear antifúngicos sistémicos alternativos pasadas las 48 horas de la última dosis de medicamento. Se definió como desenlace secundario la respuesta global a la segunda semana de finalizado el tratamiento. En este punto, se consideró, además, como exitoso la falta de infección fúngica recurrente o emergente. También se estimó la mortalidad de cualquier causa al día 14 y 56 de terapia antifúngica.

Se definió un margen de no inferioridad del 15% para demostrar, con un poder del 86%, que el isavuconazol es no inferior a caspofungina. Esta condición se consideró cumplida, si el límite inferior del intervalo de confianza del 95% para las diferencias entre las ramas de tratamiento, está por encima del -15%.

Se enrolaron 473 pacientes de los cuales 450 entraron en la randomización. Luego de excluir a 10, 221 pacientes se aleatorizaron hacia la rama isavuconazol y 219 hacia la de caspofungina. La edad media en ambas fue de 58 años con un 64.7% de pacientes masculinos en la rama isavuconazol y 57.5% en la de caspofungina. La prevalencia de neutropenia fue similar para ambos tratamientos (25%).

El microorganismo mayormente aislado en los cultivos fue *Candida albicans*, seguida de *Candida tropicalis*.

No fue posible demostrar no inferioridad del isavuconazol respecto de caspofungina para el desenlace primario. El nivel de respuesta global al final de tratamiento fue similar para ambas ramas, al igual que el índice de mortalidad de cualquier causa.

Tampoco se hallaron diferencias significativas en los efectos adversos detectados en cada rama, con una incidencia total del 95% en el brazo isavuconazol y del 94.5% en el de caspofungina. El efecto adverso más frecuente durante el tratamiento con el triazol fue la piroxia (43%) y para caspofungina la hipokalemia (45%). La incidencia de efectos adversos serios también fue similar entre las ramas (50.9% para isavuconazol y 48.2% para caspofungina).

En la **Tabla 4** se describen las características más importantes de cada estudio descrito.

DISCUSIÓN

La farmacoterapia centrada en el paciente demanda la provisión de medicamentos efectivos, seguros y a un costo razonable, sustentados por la mejor evidencia posible. En el presente trabajo, se describieron diferentes tipos de estudios que han evaluado la eficacia y seguridad del isavuconazol en el tratamiento de la infección fúngica invasiva. Se observó que el isavuconazol mostraría eficacia comparable a la de la mayoría de otros fármacos. Por esta razón, los autores de los estudios concluyeron que este medicamento podría funcionar como una alternativa viable a los mismos, sin detrimento en la eficacia del tratamiento. Si bien los ensayos de los cuales deriva esta conclusión respaldarían su validez, esta tendría carácter de hipótesis y debe ser corroborada con futuros estudios. A pesar de que el isavuconazol demostró ser no inferior al voriconazol (estudio SECURE)¹², no significa que estos sean medicamentos equivalentes y perfectamente intercambiables. Esto se debe a que en los estudios de no inferioridad, como el SECURE, el medicamento intervención (isavuconazol) se asume con eficacia mejorable respecto a la del

comparador (voriconazol), a cambio de algún tipo de ventaja²³. Esta sería, para el isavuconazol, su farmacocinética lineal¹³, la falta de necesidad de monitoreo terapéutico¹³, su perfil de interacciones¹⁴ y menores efectos adversos¹². El médico debería sopesar la relevancia clínica de estas cualidades, en función del contexto del paciente, para evitar el empleo de un fármaco de eficacia comparable, pero no superior, a las terapias disponibles en virtud de beneficios, cuyo verdadero potencial, debería ser probado en grandes poblaciones de pacientes. También debe considerarse que en este estudio, el SECURE, no se han constatado los niveles séricos de voriconazol en los participantes de esa rama, por lo que no es posible conocer, a ciencia cierta, si las dosis empleadas de este fármaco fueron óptimas; hecho que podría haber sesgado los resultados. Sin embargo, aunque sin perder de vista esto último, la menor incidencia de efectos adversos, en ciertos sistemas de órganos, comprobada en la rama isavuconazol, perfilaría a este fármaco como una alternativa potencial, sobre todo en pacientes que presentan una función hepática deteriorada durante el tratamiento de la aspergilosis invasiva con voriconazol oral, ya que isavuconazol permitiría continuar la terapia manteniendo esta vía.

Para el tratamiento de la mucormicosis, las ventajas ofrecidas por isavuconazol no han podido ser evaluadas con rigurosidad. La comparación con anfotericina B, mostrada en el estudio VITAL, no incluyó el análisis de toxicidad comparativa entre las drogas¹⁵. Se postulan, sin embargo, beneficios a nivel renal, a lo que se sumaría la potencial disponibilidad de una alternativa oral. Si bien no se hallaron diferencias en la eficacia entre ambos medicamentos, no se debe perder de vista que este resultado proviene de un estudio de diseño caso-control, no ciego y con un escaso número de pacientes. Spellberg y Brass (2016)²⁴ señalaron algunas limitaciones de este estudio, caracterizando sus hallazgos en calidad de hipótesis. Esto significa que se necesitarían estudios adicionales para poder equiparar isavuconazol con anfotericina B en cuanto a eficacia. Sin embargo, a pesar de estas limitaciones, se lo podría contemplar como alternativa en mucormicosis refractaria a anfotericina B.

Herbrecht et al., en el metaanálisis en red realizado, propone que isavuconazol sería tan efectivo como anfotericina B liposomal y superior a anfotericina B deoxicolato en el tratamiento de aspergilosis invasiva¹⁸. Sin embargo, se debe contemplar que el trabajo que comparó ambas anfotericinas en el tratamiento de la infección fúngica invasiva, incluido en el metaanálisis, se realizó en 1998, fundamentalmente en pacientes neutropénicos, con diseño no ciego, por lo que se requerirían ensayos actuales, randomizados, prospectivos y controlados que confirmen esta hipótesis y que exploren, además, otras poblaciones de pacientes¹⁹.

En acuerdo con lo discutido hasta aquí, el estudio *real*

world use de Hassouna permite suponer cierto grado de eficacia del isavuconazol sobre infecciones causadas por *Aspergillus* spp y Mucorales²². El diseño retrospectivo del estudio y el bajo número de pacientes incluidos, también fomentarían la necesidad de generar estudios de calidad metodológica optimizada que confirme sus resultados.

Contrariamente, una serie de casos reportada por Bellanger et al. mostró fallas en el tratamiento con isavuconazol oral en 2 pacientes masculinos de 52 y 61 años con enfermedad injerto contra huésped digestiva que cursaron infección fúngica invasiva por *Aspergillus fumigatus*²⁵. Más aún, uno de ellos presentó positividad para *Rhizomucor*. El *A. fumigatus* aislado en el primer paciente resultó ser resistente a isavuconazol pero sensible a voriconazol. Ambos murieron al día 126 y 129 de tratamiento, respectivamente, a pesar del pasaje a anfotericina B liposomal 5 mg/kg. Los autores propusieron que, si bien la enfermedad de injerto contra huésped podría haber afectado la absorción de isavuconazol, los pacientes hubieran tenido mejor pronóstico si el tratamiento con anfotericina hubiera sido precoz. De todas maneras, no sería posible conocer el desenlace de estos pacientes si se hubiera administrado el isavuconazol por vía endovenosa en primera instancia.

Linder et al. reportaron el caso de una criptococosis refractaria a isavuconazol en un paciente masculino de 60 años²⁶. Se había iniciado, en primera instancia, tratamiento con fluconazol 400 mg oral para tratamiento de neumonía criptocócica. Se detectó un incremento del intervalo QT corregido por interacción entre fluconazol y amiodarona, por lo que se rotó el tratamiento antifúngico a isavuconazol endovenoso a dosis habituales. Por persistencia de los síntomas de infección al día 6 de tratamiento, se suspendió el triazol y se inició anfotericina B liposomal a 3 mg/kg, con resolución del cuadro. Notablemente, la concentración mínima inhibitoria del *Cryptococcus neoformans* aislado en este paciente mostró sensibilidad del microorganismo al isavuconazol. Los autores no pudieron explicar la falta de respuesta tras este hallazgo.

Al contrario de lo observado en el estudio de Hassouna,

Fung et al. describieron 4 casos de infección fúngica emergente en pacientes de alto riesgo, que recibieron profilaxis con isavuconazol^{22,27}. Tres de ellos se encontraban realizando profilaxis primaria y el cuarto, secundaria. Los microorganismos aislados en los primeros fueron *Aspergillus negri* y *fumigatus* y *Scedosporium apiospermum*. En el paciente con profilaxis secundaria se aisló *Rhizopus* spp.

Estos casos recientes ponen de relieve la necesidad de contar con estudios de alta calidad que demuestren, de forma sólida, la eficacia y seguridad del isavuconazol en el tratamiento de infecciones fúngicas invasivas. A la luz de los estudios incluidos en este trabajo, podría considerarse al isavuconazol como una alternativa potencial para el tratamiento de ciertas infecciones refractarias a la terapia de primera línea o para aquellos casos de toxicidad inaceptable, hasta tanto contar con nueva evidencia, debido a que lo aquí expuesto proviene de estudios de escasa cantidad de pacientes y con ciertas limitaciones metodológicas.

Adicionalmente, ninguno de los estudios aquí descritos avalaría el uso de isavuconazol para el tratamiento de la candidiasis invasiva y/o de la candidemia^{16,22}.

Finalmente, a pesar de los diseños empleados en los estudios considerados, parecería ser que, si bien isavuconazol presenta efectos adversos en la mayoría de los pacientes expuestos, estos impresionan ser leves, con escasa repercusión clínica^{12,15}. Este hallazgo permitiría considerar al isavuconazol como una alternativa potencial en caso de toxicidad inaceptable con otras líneas de tratamiento.

Considerando los estudios descritos y discutidos en este trabajo, podría concluirse que el isavuconazol se perfilaría como una estrategia terapéutica potencialmente viable para casos puntuales de pacientes no respondedores a otros antifúngicos (con énfasis en infecciones por Mucorales), o con toxicidad inaceptable, cuyo tratamiento no puede ser rotado hacia otras terapias disponibles. Hasta no contar con nueva evidencia, el uso de isavuconazol como tratamiento de primera línea o profiláctico de infección fúngica invasiva no podría ser recomendado.

BIBLIOGRAFÍA

1. Gullo A. Invasive fungal infections: the challenge continues. *Drugs* 2009;69:65-73.
2. Walsh TJ, Anaissie EJ, Denning DW, et al. Treatment of aspergillosis: clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2008;46(3):327-60.
3. Menzin J, Meyers JL, Friedman M, et al. Mortality, length of hospitalization, and costs associated with invasive fungal infections in high-risk patients. *Am J Health Syst Pharm* 2009;66(19):1711-7.
4. Patterson TF, Kirkpatrick WR, White M, et al. Invasive aspergillosis. Disease spectrum, treatment practices, and outcomes. *IS Aspergillus Study Group. Medicine (Baltimore)* 2000;79(4):250-60.
5. Tollemer J, Klingspor L, Ringdén O. Liposomal amphotericin B (AmBisome) for fungal infections in immunocompromised adults and children. *Clin Microbiol Infect* 2001;7:68-79.
6. Goldberg E, Gafter-Gvili A, Robenshtok E, Laibovici L, Paul M. Empirical antifungal therapy for patients with neutropenia and persistent fever: Systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer* 2008;44(15):2192-203.
7. Marr K, Schlamm H, Herbrecht R, et al. Combination antifungal therapy for invasive aspergillosis: A randomized trial. *Annals of Internal Medicine*. *Ann Intern Med* 2015(2);162:81-9.
8. En: <https://www.drugs.com/newdrugs/fda-approves-cresemba>

- isavuconazonium-sulfate-fungal-infections-4186.html; consultado el 21/12/2019.
9. Schmitt-Hoffmann A, Roos B, Heep M, et al. Single-ascending-dose pharmacokinetics and safety of the novel broad-spectrum antifungal triazole BAL4815 after intravenous infusions (50, 100, and 200 milligrams) and oral administrations (100, 200, and 400 milligrams) of its prodrug, BAL8557, in healthy volunteers. *Antimicrob Agents Chemother* 2006;50(1):279-85.
 10. Astellas Pharma US Inc. March 2015. CRESEMBA® (isavuconazonium sulfate) prescribing information. Astellas Pharma US Inc, Northbrook, IL.
 11. Falci DR, Pasqualotto AC. Profile of isavuconazole and its potential in the treatment of severe invasive fungal infections. *Infect Drug Resist* 2013;6:163-74.
 12. Maertens J, Raad I, Marr K, et al. 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* 2016;20(10020):760-9.
 13. Desai A, Kovanda L, Kowalski D, Lu Q, Townsend R, Bonate P. Population pharmacokinetics of isavuconazole from phase I and phase 3 (SECURE) trials in adults and target attainment in patients with invasive infections due to *Aspergillus* and other filamentous fungi. *Antimicrob Agents Chemother* 2016;60(9):5483-91.
 14. Townsend R, Dietz A, Hale C, et al. Pharmacokinetic evaluation of CYP3A4-mediated drug-drug interactions of isavuconazole with rifampin, ketoconazole, midazolam, and ethinyl estradiol/norethindrone in healthy adults. *Clin Pharmacol Drug Dev* 2016;6:44-53.
 15. Marty F, Ostrosky-Zeichner L, Cornely O, et al. Isavuconazole treatment for mucormycosis: a single-arm open-label trial and case-control analysis. *Lancet Infect Dis* 2016;16(1):828-37.
 16. Kullberg B, Viscoli C, Pappas P, et al. Isavuconazole Versus Caspofungin in the Treatment of Candidemia and Other Invasive Candida Infections: The ACTIVETrial. *Clin Infect Dis* 2019;68(12):1981-9.
 17. Rüping MJ, Heinz WJ, Kindo AJ, et al. Forty-one recent cases of invasive zygomycosis from a global clinical registry. *J Antimicrob Chemother* 2010;65(2):296-302.
 18. Herbrecht R, Kuessner D, Pooley N, Posthumus J, Escrig C. Systematic review and network meta-analysis of clinical outcomes associated with isavuconazole versus relevant comparators for patients with invasive aspergillosis. *Curr Med Res Opin* 2018;34(12):2187-95.
 19. Leenders A, Daenen S, Jansen R, 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(1):205-12.
 20. Cornely OA, Maertens J, Bresnik M, et al. Efficacy outcomes in a randomised trial of liposomal amphotericin B based on revised EORTC/MSG 2008 definitions of invasive mould disease. *Mycoses* 2011;54(5):449-55.
 21. Herbrecht R, Patterson TF, Slavin MA, et al. Application of the 2008 definitions for invasive fungal diseases to the trial comparing voriconazole versus amphotericin B for therapy of invasive aspergillosis: a collaborative study of the Mycoses Study Group (MSG 05) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer Infectious Diseases Group. *Clin Infect Dis* 2015;60(5):713-20.
 22. Hassouna H, Athans V, Brizendine KD. Real-world use-Isavuconazole at a large academic medical center. *Mycoses* 2019;62(6):534-41.
 23. Rojas C, Torres D. Estudios de no inferioridad. *Rev Chil Anest* 2014;43:335-8.
 24. Spellberg B, Brass E. The VITAL study: case control studies are hypothesis-generating. *Lancet Infect Dis* 2016;16(8):886.
 25. Bellanger A, Berceanu A, Scherer E, et al. Invasive Fungal Disease, Isavuconazole Treatment Failure, and Death in Acute Myeloid Leukemia Patients. *Emerg Infect Dis* 2019;25(9):1778-9.
 26. Linder K, Gandhi T, Miceli M. Treatment Failure of Isavuconazole in a Patient with Cryptococcosis. *Mycopathologia* 2019;184(5):667-70.
 27. Fung M, Schwartz B, Doernberg S, et al. Breakthrough Invasive Fungal Infections on Isavuconazole Prophylaxis and Treatment: What Is Happening in the Real-World Setting? *Clin Infect Dis* 2018;67(7):1142-3.