



Revisión

El tratamiento de la mucormicosis (zigomicosis) en el siglo XXI

Isabel Ruiz Camps^a y Miguel Salavert Lletí^{b,*}

^a Servicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona, España

^b Unidad de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 10 de junio de 2018

Aceptado el 25 de septiembre de 2018

On-line el 22 de noviembre de 2018

Palabras clave:

Cigomicosis
Mucormicosis
Tratamiento antifúngico
Isavuconazol

R E S U M E N

Las infecciones por cigomicetos, producidas tanto por hongos mucorales como entomoftorales, se caracterizan por la invasión de los vasos sanguíneos y de otros órganos o estructuras adyacentes. Los mucorales suelen producir infección orbitorrinocerebral, pulmonar, cutánea, digestiva o diseminada y su desarrollo se ve favorecido por ciertas enfermedades de base (diabetes, insuficiencia renal) o factores de riesgo (neutropenia, inmunosupresión, sobrecarga de hierro). Se asocian a una elevada mortalidad y la clave del éxito reside en el diagnóstico y el tratamiento antifúngico precoz asociado, en la mayoría de los casos, a un desbridamiento quirúrgico amplio. En la actualidad, el isavuconazol representa una alternativa en el tratamiento de la mucormicosis refractaria o intolerante a la anfotericina B liposomal, y dadas sus características farmacocinéticas y farmacodinámicas, así como su escasa toxicidad, constituye la mejor opción para el tratamiento de mantenimiento de estas infecciones fúngicas invasivas.

© 2018 Asociación Española de Micología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

The treatment of mucormycosis (zygomycosis) in the 21st century

A B S T R A C T

Infections due to zygomycetes, caused by mucorales and entomophthorales, are characterized by angioinvasion and invasion of neighboring organs or structures. Mucorales most commonly cause rhinocerebral, pulmonary, cutaneous or disseminated infection and its spread is favored by several diseases (such as diabetes or chronic kidney disease) and risk factors (neutropenia, immunosuppression, iron overload). They have a high mortality rate, and the key to success in their treatment are early diagnosis, prompt administration of antifungal treatment, and extensive surgical debridement. Currently, isavuconazole constitutes an option for the treatment of those mucormycosis refractory to liposomal amphotericin B. Due to its pharmacokinetic and pharmacodynamic characteristics and its low toxicity, it is also the best choice for maintenance therapy.

© 2018 Asociación Española de Micología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

El término zigomicosis (cigomicosis) hace referencia a las infecciones causadas por hongos cigomicetos y engloba las originadas tanto por hongos mucorales como entomoftorales (tabla 1). Poseen una gran capacidad para invadir los vasos sanguíneos y, a través de los mismos, invadir rápidamente otros órganos o estructuras adyacentes. Los mucorales suelen producir infección orbitorrinocerebral, pulmonar, cutánea, digestiva o diseminada, y su desarrollo se ve favorecido por ciertas enfermedades de base

(diabetes, insuficiencia renal) o factores de riesgo (neutropenia, inmunosupresión, sobrecarga de hierro)²³. Se asocian a una elevada mortalidad y la clave del éxito reside en el diagnóstico y el tratamiento antifúngico precoz, asociado en la mayoría de los casos a un desbridamiento quirúrgico amplio.

Epidemiología

Las esporas de los mucorales, difundidas mediante aerosoles producen colonizaciones o infecciones sinopulmonares en los huéspedes expuestos y en riesgo. Sin embargo, las hifas angioinvasivas son las causantes de la invasión tisular y de la diseminación en

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: salavert_mig@gva.es (M. Salavert Lletí).

Tabla 1
Clasificación taxonómica de los agentes causales de cigomicosis

Reino	División	Clase	Orden	Familia	Género	Especie
Fungi	Zygomycota	Zygomycetes	Mucorales	Mucoraceae	<i>Absidia</i> <i>Apophysomyces</i> <i>Mucor</i>	<i>A. corymbifera</i> (<i>Lichtheimia corymbifera</i>) <i>A. elegans</i> <i>M. circinelloides</i> <i>M. insidiosus</i> <i>M. racemosus</i>
					<i>Rhizopus</i>	<i>R. arrhizus</i> <i>R. azygosporus</i> <i>R. microsporus</i> var. <i>microsporus</i> <i>R. microsporus</i> var. <i>rhizopodiformis</i>
				Cunninghamellaceae	<i>Cunninghamella</i>	<i>C. bertholletiae</i>
			Entomophthorales	Saksenaea	<i>Saksenaea</i>	<i>S. vasiformis</i>
				Entomophthoraceae	<i>Conidiobolus</i>	<i>C. coronatus</i> <i>C. incongruus</i>
				Basidiobolaceae	<i>Basidiobolus</i>	<i>B. ranarum</i>

condiciones favorables de pH, concentración de hierro y defectos en la inmunidad celular²⁴.

La mayoría de las mucormicosis se adquieren en la comunidad; sin embargo, se ha descrito la adquisición nosocomial e incluso algunos seudobrotos hospitalarios relacionados con vendajes, agujas o depresores linguales contaminados. Los factores de riesgo subyacentes más frecuentes para presentar una cigomicosis se encuentran en la tabla 2. Aproximadamente el 40-100% de los pacientes con enfermedades hematológicas malignas que desarrollan cigomicosis presentan neutropenia, que precede en un mínimo de 10 días a la infección^{22,24}.

La verdadera incidencia de la cigomicosis invasiva no es conocida, aunque en estudios poblacionales en Estados Unidos se ha estimado en 1,7 casos por 1.000.000 de habitantes/año entre 1992 y 1993, lo que supone unos 500 casos por año²³. En estudios iniciales que incluían un amplio número de pacientes, hasta 2003, el factor de riesgo más frecuente era la diabetes mellitus (36%), seguida de las hemopatías malignas (17%)²⁶. En estudios posteriores, las enfermedades hematológicas constituían ya el factor de riesgo más importante para la mucormicosis (50%), seguidas de la diabetes (23%) y los traumatismos¹⁶. En los últimos años se ha descrito un incremento importante en la incidencia de esta enfermedad en instituciones aisladas o unidades hematológicas específicas europeas y americanas, alcanzando un 8% en pacientes con leucemia, un 2-3% en receptores de trasplante de médula ósea y un 13% en pacientes oncológicos, todos ellos grupos de enfermos en situaciones particulares²³. En nuestro país, la incidencia es baja, cercana a 0,43 casos por millón de habitantes/año y de 0,62 casos por 100.000 ingresos en un estudio poblacional realizado en 2005³⁰. En otro estudio más reciente de 557 pacientes tratados mediante un trasplante alogénico, únicamente 5 presentaron una mucormicosis (0,89%)⁸.

Presentación clínica y evolución

Las distintas formas de presentación clínica de las cigomicosis y su localización anatómica se encuentran especialmente

relacionadas con los factores de riesgo y las enfermedades subyacentes que favorecen su aparición y desarrollo²⁷. En cierta manera, cada uno de los factores de riesgo parece promover un tropismo predeterminado hacia un lugar u otro de asentamiento de la infección¹³, como se observa en la tabla 2. Sin embargo, en el paciente oncohematológico o en el receptor de trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH), al coincidir varios de estos mismos factores simultáneamente, pueden presentar formas diseminadas^{24,27}.

En la serie de 929 pacientes antes comentada²⁶, la distribución de formas clínicas fue la siguiente: sinusal 39%, pulmonar 24%, cutánea 19%, cerebral 9%, gastrointestinal 7%, diseminada 6% y una miscelánea de varias formas 6%. Sin embargo, la localización pulmonar fue la forma de presentación clínica más frecuente en los pacientes oncohematológicos (60%) y en los receptores de TPH (52%), a diferencia de los pacientes con diabetes (16%). Las formas rinocerebrales, sinusales y orbitosinusales son menos frecuentes en los pacientes con neoplasias o trasplantados^{24,27}.

La mortalidad global de los pacientes con cigomicosis es de aproximadamente el 40%, aunque en pacientes hematológicos supera el 60%²¹. La tasa de mortalidad varía según el género y la especie del hongo implicado, la forma de presentación clínica, la enfermedad de base y el estado clínico del paciente (descompensación metabólica, recurrencia o refractariedad de la neoplasia), el tipo y el momento de la cirugía y la extensión de la enfermedad^{11,24,27}. La supervivencia depende del lugar de localización de la infección por los mucorales: 90% en las formas cutáneas aisladas, 87% en sinusitis sin afectación cerebral, 45% en formas rinocerebrales, 36% en las pulmonares, 33% en la enfermedad cerebral focal, 16% en las formas diseminadas y 10% en las gastrointestinales²⁴.

Diagnóstico

Los requisitos para el diagnóstico son un alto índice de sospecha, el reconocimiento de los factores de riesgo y la rápida evaluación de la sintomatología clínica. La úlcera necrótica con

Tabla 2
Relaciones entre las condiciones predisponentes y la localización de las formas clínicas de la cigomicosis

Factor predisponente	Lugar de la infección (en orden de frecuencia)
Diabetes/cetoacidosis diabética	Orbitorinocerebral, broncopulmonar, cutánea
Neoplasia/neutropenia	Broncopulmonar, formas diseminadas, orbitosinusal
Trasplante de progenitores hematopoyéticos	Broncopulmonar, formas diseminadas y rinocerebrales
Trasplante de órgano sólido	Sinusal, cutánea, broncopulmonar
Corticoides	Pulmonar, rinocerebral y formas diseminadas
Terapia con desferrioxamina	Formas diseminadas, broncopulmonar
Malnutrición	Gastrointestinal, formas diseminadas
Consumo de drogas por vía parenteral	Cerebral, endocarditis, cutánea
Traumatismo, quemadura, catéter, punto de inyección, maceración cutánea	Cutánea, subcutánea y tejidos blandos
Sin condición subyacente	Cutánea, broncopulmonar, orbitorinocerebral

escara negruzca (cutánea o mucosa) es la lesión característica de la mucormicosis y debe alertar sobre la misma en todo paciente con factores de riesgo^{22,27}. Para valorar la extensión de la lesión a tejidos adyacentes son útiles la tomografía computarizada y la resonancia magnética, que además permiten la identificación de trombos intravasculares y de lesiones en estructuras profundas y en el sistema nervioso central. No obstante, ninguna de estas técnicas proporciona imágenes específicas de la mucormicosis, aunque algunos autores han revelado que el denominado «signo del halo inverso» o un recuento cuantitativo elevado del número de lesiones nodulares pulmonares (> 10) podría tener una mayor asociación con la mucormicosis que con la aspergilosis, especialmente en pacientes oncohematológicos^{6,9}. Con todo ello, el diagnóstico definitivo se basa en la observación microscópica y el aislamiento del agente causal mediante cultivo microbiológico de las lesiones biopsiadas o tratadas mediante cirugía de exéresis^{22,27}. Los hemocultivos de los pacientes con mucormicosis son habitualmente negativos. Aunque no se han encontrado biomarcadores útiles que ayuden al diagnóstico de la mucormicosis, probablemente el futuro resida en técnicas de amplificación mediante PCR en tiempo real y de hibridación *in situ* con el empleo de sondas de ADN específicas^{4,27}.

Tratamiento

El tratamiento de las mucormicosis debe basarse en la rapidez y la certeza diagnóstica, el control de los factores predisponentes, la potencial mejora del estado inmunológico y la combinación de un tratamiento antifúngico adecuado junto a una cirugía de desbridamiento y exéresis amplia y extensa, en ocasiones muy agresiva y mutilante. Además, concretamente en enfermos neutropénicos es muy importante la recuperación del número y funcionalidad de los neutrófilos. Las recomendaciones de las diferentes guías europeas se encuentran en la [tabla 3](#). La mayoría de ellas se basan en consensos de opinión de expertos o en trabajos con una escasa evidencia^{7,20,29}.

Un desbridamiento quirúrgico amplio debe realizarse en todas las formas de mucormicosis lo más pronto posible. Deben eliminarse todas las zonas necróticas de cualquier localización con suficientes márgenes de seguridad, aunque esto implique una agresividad importante.

No existen estudios aleatorizados sobre la eficacia de los antifúngicos debido a la baja incidencia de dicha infección. La sensibilidad *in vitro* de los mucorales a los antifúngicos es baja. Hasta la actualidad, únicamente la anfotericina B, el posaconazol y el isavuconazol muestran actividad frente a la mayoría de estos hongos. El inicio precoz del tratamiento antifúngico mejora la progresión de los pacientes, tal como demuestra un estudio retrospectivo en el que la mortalidad a las 12 semanas se duplicaba si la anfotericina B se iniciaba a los 6 días o más del diagnóstico⁵.

Como tratamiento inicial, la anfotericina B en su forma liposomal (AmB-L) es preferible por su menor toxicidad y mejor tolerancia, además de mayor eficacia, a otras formulaciones de anfotericina B, y constituye la recomendación de las diferentes guías^{7,29}. Se recomiendan dosis de 5 mg/kg/día por vía intravenosa hasta conseguir la resolución de la enfermedad, aunque se han llegado a emplear 7,5 y 10 mg/kg/día. En la actualidad, la dosis óptima sigue siendo objeto de controversia. Respecto a las terapias combinadas, los resultados existentes provienen de estudios *in vitro*, de modelos experimentales en animales y de algún caso clínico publicado. Aunque las combinaciones más usadas son AmB-L con caspofungina o posaconazol, estas no son recomendadas por la mayoría de las guías como tratamiento inicial. Un estudio retrospectivo con 106 pacientes hematológicos no encontró diferencias en la supervivencia a las seis semanas en los pacientes que recibían terapia combinada respecto a los de anfotericina B en monoterapia¹⁵. En un estudio con

Tabla 3

Tratamiento inicial de las mucormicosis. Guías terapéuticas

	ECIL-6 ²⁹	ESCMID ⁷	Guías alemanas ²⁰
Tratamiento antifúngico + cirugía + control causas subyacentes	AII	AII ^a	
<i>Antifúngico</i>			
AB desoxicolato	CII	DI ^a	(-)
AB-L	BII	AII ^a	AII
ABCL	BII	BII ^a	BII
ABDC	CII	(-)	(-)
Posaconazol	CIII	BII ^a	BII
<i>Terapia combinada</i>	CIII	(-)	(-)
AB-L + CAS	(-)	CIII ^a	CIII
AB-L + posaconazol	(-) ^b	(-)	(-)
<i>Control causas subyacentes</i>	AII		
<i>Cirugía</i>		AII ^a	AII
Rino-orbito-cerebral	AII		
Tejido blando	AII		
Pulmonar localizada	BIII		
Infección diseminada	CIII		
<i>Oxígeno hiperbárico</i>	CIII		
<i>Recomendación en contra del uso de deferasirox</i>	AII		
Tratamiento segunda línea			
Posaconazol	BII	AII ^a	AII
AB-L		BII ^a	BII
ABLC		BII ^a	BII
AB-L + CAS	BIII		
AB-L + posaconazol	BIII		

AB-L: anfotericina B liposomal; ABCL: anfotericina B complejo lipídico; ABDC: anfotericina B dispersión coloidal; CAS: caspofungina; ECIL-6: European Conference on Leukemia and Lymphoma; ESCMID: European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases; (-): no recomendación expresa o específica.

^a Trabajos no controlados.

^b No recomendación expresa para esta combinación, podría extrapolarse la categoría CIII respecto a la terapia combinada que se especifica en la misma Guía ECIL-6.

formas rinocerebrales de mucormicosis, en pacientes no neutropénicos, en el que se practicaba también cirugía extensa, parecía que la combinación de anfotericina B con caspofungina podía resultar favorable²⁵. Es evidente que se necesitan estudios con un mayor número de pacientes para demostrar este hecho.

Para los pacientes que han respondido a las formulaciones lipídicas de anfotericina B, el posaconazol o el isavuconazol pueden ser usados como terapia de mantenimiento o continuación. El posaconazol, administrado preferiblemente en tabletas gastroresistentes (300 mg cada 12 h durante el primer día y después 300 mg al día) es una buena opción³³. Existe experiencia de uso durante ≥ 6 meses en mucormicosis invasivas. No existen datos clínicos para posicionarlo como tratamiento inicial de la mucormicosis, según las guías ECIL se considera una alternativa a la AmB-L o como tratamiento de mantenimiento²⁹, y según las guías europeas podría usarse como terapia inicial aunque con una recomendación moderada⁷. Los comprimidos gastroresistentes y la solución intravenosa permiten su uso en pacientes con mucositis grave o en la enfermedad injerto contra huésped intestinal. Aun utilizando estas nuevas formulaciones de posaconazol que parecen garantizar concentraciones adecuadas, en opinión de algunos expertos sería aconsejable, en el caso de infecciones graves y extensas, disponer de alguna determinación orientativa de la concentración plasmática para asegurar que la concentración del fármaco prescrita es óptima.

Como tratamiento de rescate en pacientes que no responden o no toleran la anfotericina B, puede utilizarse también el posaconazol o el isavuconazol^{7,29}. Si se utiliza la formulación intravenosa del posaconazol debe tenerse en cuenta la función renal y el aclaramiento de la creatinina para evitar toxicidad por acúmulo de sulfobutiléter- β -ciclodextrina (SBECD) y en estos casos, como comentaremos posteriormente, sería mejor usar

isavuconazol. Aunque con algunas limitaciones, un estudio mostró una respuesta parcial o completa al posaconazol oral en el 60% de 91 pacientes intolerantes o sin respuesta a la anfotericina B y un 20% de estabilidad³².

El tratamiento debe continuarse hasta la resolución de la semiología clínica y de los signos radiológicos de la infección aguda y, si es posible, hasta el fin de la causa condicionante de la inmunosupresión, hecho que implica una duración prolongada, a veces de meses de tratamiento¹⁴.

Se han usado diferentes tratamientos adyuvantes. El oxígeno hiperbárico inhibe el crecimiento fúngico *in vitro* y corrige la acidosis láctica, lo que favorece la acción oxidativa de la anfotericina B; además, aumenta la fagocitosis, los factores de crecimiento, la angiogénesis y, por tanto, la respuesta terapéutica y la probabilidad de curación. Su uso puede ser beneficioso en enfermos diabéticos con formas rinocerebrales, pero su utilidad en enfermos oncohematológicos y receptores de alo-TPH todavía es dudosa³¹. La utilización de deferasirox, un nuevo agente quelante del hierro, ofrecía resultados prometedores en estudios experimentales en los enfermos con sobrecarga de hierro postransfusional¹². Sin embargo, en el único ensayo clínico realizado, aumentaba la mortalidad en la rama que lo asociaba al antifúngico, probablemente por fallos en el diseño y la metodología²⁸. El beneficio clínico real esperado de otras terapias, como el uso de estatinas, avaladas por estudios de actividad *in vitro*, probablemente sea marginal y tardío en el tiempo.

Tal como se ha comentado, el pronóstico de la mucormicosis es ominoso pese al diagnóstico precoz y a la combinación del tratamiento antifúngico y del desbridamiento quirúrgico. Son factores independientes de mortalidad la infección diseminada, la insuficiencia renal y la infección por *Cunninghamella*.

El isavuconazol en el tratamiento de la mucormicosis

El isavuconazol ha sido aprobado por la FDA y EMA para el tratamiento de la mucormicosis. Las CMI del isavuconazol son 2–4 veces superiores a las del posaconazol². No obstante, los resultados clínicos favorables obtenidos con el isavuconazol podrían deberse a unos parámetros pK-pD propicios que permitirían alcanzar un AUC/CMI en pulmón (y otros órganos) más óptima, consiguiendo una mayor exposición con respecto al posaconazol, dado que este parámetro (AUC/CMI) junto a la Cmin son predictivos de la eficacia de los azoles y compensarían las diferencias de CMI comparadas entre ambos para determinados géneros y especies de mucorales. En un modelo experimental realizado en ratones neutropénicos infectados con *Rhizopus* la eficacia del isavuconazol resultó comparable con la de la AmB-L en la reducción de la carga fúngica en los tejidos pulmonar y cerebral, y en la supervivencia a los 21 días¹⁷.

El estudio VITAL¹⁹ (fase III, abierto, multicéntrico) sobre la eficacia y la seguridad del isavuconazol en el tratamiento de la mucormicosis comparaba un grupo de 37 pacientes con diferentes enfermedades de base con los pacientes de un grupo control del registro FungiScope que habían recibido anfotericina B. La mayoría de los pacientes presentaban afectación pulmonar (16) seguida de sinusal (16), ocular (7) y del sistema nervioso central (6). Once pacientes presentaron una infección diseminada. El género más frecuentemente aislado fue *Mucor* (20), seguido de *Rhizopus* (9), *Rhizomucor* (5), *Lichtheimia* (2) y *Cunninghamella* (1). En 21 pacientes el isavuconazol se administró como tratamiento inicial, en 16 pacientes como alternativa por intolerancia a otros antifúngicos (5) o refractariedad (11). En el 31,4% de los casos (11) se obtuvo una respuesta satisfactoria, en 5 de 35 casos (14,3%) completa y en un 17,1% (6 de 35 casos) parcial. Los resultados fueron validados por un comité. La mortalidad en los pacientes hematológicos resultó del 55 y el 59%, a los días 42 y 84, respectivamente. En conjunto,

Tabla 4

Agentes triazoles e inhibición comparativa de las isoenzimas del CYP450

Azol	CYP3A4	CYP2C19	CYP2C8	CYP2C9
Fluconazol	++	+	++	++
Voriconazol	++	+++	++	++
Itraconazol	+++	–	+	+
Posaconazol	+++	–	–	–
Isavuconazol	+ / ++	–	–	–

CYP450: citocromo P450; –: no inhibición; +: leve inhibición; ++: moderada inhibición; +++: fuerte inhibición.

Modificado y adaptado de varias referencias enumeradas en la bibliografía.

la mortalidad global del estudio VITAL fue del 33% y del 41,3% para los controles pareados. En los 21 pacientes que recibieron isavuconazol de inicio, la mortalidad fue similar a la presentada por los controles que recibieron anfotericina B (57,1% frente al 49,7%). Este hecho, con todas las limitaciones existentes, orienta en la posibilidad de que el isavuconazol pueda ser utilizado como primera línea de tratamiento de la cigomicosis. Los efectos adversos atribuibles al uso del isavuconazol en este estudio fueron similares a los comunicados en el ensayo clínico para el tratamiento de la aspergilosis invasiva¹⁸.

El isavuconazol, a día de hoy, junto con el posaconazol, representa una alternativa en el tratamiento de la mucormicosis refractaria o intolerante a la AmB-L. En esta situación la dosis aconsejada es de 200 mg, por vía intravenosa u oral, cada 8 h en seis dosis (como dosis de carga), para después pasar a 200 mg diarios. Dado que la formulación intravenosa es soluble en agua, puede administrarse en pacientes con insuficiencia renal. Además, debe tenerse en cuenta que el isavuconazol presenta menos interacciones farmacológicas, y de menor intensidad, con los inmunosupresores que el posaconazol¹⁰, por lo que sería más útil para aquellos pacientes que reciben dichos fármacos (tabla 4), como en el caso del alo-TPH con enfermedad de injerto contra huésped o en los trasplantados de órgano sólido.

Recientemente, se ha especulado sobre la necesidad de la monitorización de las concentraciones plasmáticas del isavuconazol en la práctica clínica para evaluar su eficacia o su toxicidad, como sucede con otros azoles (voriconazol, posaconazol o itraconazol), en el caso de las infecciones fúngicas invasivas por hongos filamentosos, especialmente la aspergilosis. Al respecto de esta controversia, los hallazgos de un reciente estudio apoyan la premisa de que la determinación rutinaria de la concentración plasmática del isavuconazol no es necesaria en los pacientes que reciben este antifúngico, en ausencia de datos adicionales y ante la falta de un punto de corte definido en los ensayos clínicos¹. No obstante, se aceptaría que en circunstancias especiales se monitorizara la concentración del fármaco, como en el caso de pacientes con fracaso terapéutico, hepatotoxicidad inesperada, falta de adherencia, obesidad, uso de medicación concomitante que pudiera reducir las concentraciones de isavuconazol, edad < 18 años, presencia de disfunción hepática moderada o localización de la infección fúngica en órganos santuarios (sistema nervioso central, ojo, hueso, etc.), quedando por definir estas condiciones en el caso de las mucormicosis. En este estudio el examen de las concentraciones plasmáticas de 283 muestras de pacientes que recibían isavuconazol en la práctica clínica frente a las obtenidas de ensayos clínicos mostraron valores prácticamente idénticos (> 1 µg/ml en el 90% de los pacientes)¹.

El coste del tratamiento de la mucormicosis con el isavuconazol ha sido recientemente comparado con el tratamiento estándar en el Reino Unido³. Este estudio inglés demuestra que el isavuconazol puede ser una opción coste-eficaz en el tratamiento de la mucormicosis en comparación con AmB-L en la fase inicial, seguido posteriormente de posaconazol oral en fase de mantenimiento³. Un modelo económico basado en la perspectiva del sistema de

salud de este país exploró los costes de tratamiento con el isavuconazol frente a la AmB-L seguida de posaconazol. El estudio caso-control mostró similar eficacia para ambos fármacos y se adoptó una estrategia de minimización de costes, siendo los costes directos y de hospitalización estimados desde la perspectiva del sistema nacional de salud. Con ello, los costes por paciente para el isavuconazol y AmB-L más posaconazol fueron de 26,810 £ frente a 41,855 £, respectivamente, con ahorros primariamente procedentes de la adquisición del fármaco y de los costes de hospitalización, por todo lo cual los autores concluyeron que el isavuconazol podría reducir los costes en comparación con el tratamiento estándar de la mucormicosis, si bien también opinaron que hacen falta más estudios para confirmar definitivamente estos resultados.

Conflicto de intereses

Ambos autores han recibido contraprestaciones por asesorías, participación en reuniones científicas y foros, así como impartido conferencias para los Laboratorios Pfizer, MSD, Gilead y Astellas Pharma.

Bibliografía

- Andes D, Kovanda L, Desai A, Kitt T, Zhao M, Walsh TJ. Isavuconazole concentration in real-world practice: Consistency with results from clinical trials. *Antimicrob Agents Chemother.* 2018;62. <http://dx.doi.org/10.1128/AAC.00585-18>, pii: e00585-18.
- Arendrup MC, Jensen RH, Meletiadis J. In vitro activity of isavuconazole and comparators against clinical isolates of the Mucorales order. *Antimicrob Agents Chemother.* 2015;59:7735–42. <http://dx.doi.org/10.1128/AAC.01919-15>.
- Bagshaw E, Kuessner D, Posthumus J, Escrig C, Blackney M, Heimann SM, et al. The cost of treating mucormycosis with isavuconazole compared with standard therapy in the UK. *Future Microbiol.* 2017;12:515–25. <http://dx.doi.org/10.2217/fmb-2016-0231>.
- Bernal-Martínez L, Buitrago MJ, Castelli MV, Rodríguez-Tudela JL, Cuenca-Estrella M. Development of a single tube multiplex real-time PCR to detect the most clinically relevant Mucormycetes species. *Clin Microbiol Infect.* 2013;19:E1–7. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1469-0691.2012.03976.x>.
- Chamilos G, Lewis RE, Kontoyiannis DP. Delaying amphotericin B-based frontline therapy significantly increases mortality among patients with hematologic malignancy who have zygomycosis. *Clin Infect Dis.* 2008;47:503–9. <http://dx.doi.org/10.1086/590004>.
- Chamilos G, Marom EM, Lewis RE, Lionakis MS, Kontoyiannis DP. Predictors of pulmonary zygomycosis versus invasive pulmonary aspergillosis in patients with cancer. *Clin Infect Dis.* 2005;41:60–6. <http://dx.doi.org/10.1086/430710>.
- Cornely OA, Arikan Akdagli S, Dannaoui E, Groll AH, Lagrou K, Chakrabarti A, et al. ESCMID and ECMM joint clinical guidelines for the diagnosis and management of mucormycosis 2013. *Clin Microbiol Infect.* 2014;20 Suppl 3:5–26. <http://dx.doi.org/10.1111/1469-0691.12371>.
- Fox ML, Barba P, Heras I, López-Parra M, González-Vicent M, la Cámara de R, et al. A registry-based study of non-*Aspergillus* mould infections in recipients of allogeneic haematopoietic cell transplantation. *Clin Microbiol Infect.* 2015;21:e1–3. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cmi.2014.08.006>.
- Georgiadou SP, Sipsas NV, Marom EM, Kontoyiannis DP. The diagnostic value of halo and reversed halo signs for invasive mold infections in compromised hosts. *Clin Infect Dis.* 2011;52:1144–55. <http://dx.doi.org/10.1093/cid/cir122>.
- Groll AH, Townsend R, Desai A, Azie N, Jones M, Engelhardt M, et al. Drug-drug interactions between triazole antifungal agents used to treat invasive aspergillosis and immunosuppressants metabolized by cytochrome P450 3A4. *Transp Infect Dis.* 2017;19. <http://dx.doi.org/10.1111/tid.12751>.
- Hammond SP, Baden LR, Marty FM. Mortality in hematologic malignancy and hematopoietic stem cell transplant patients with mucormycosis 2001–2009. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011;55. <http://dx.doi.org/10.1128/AAC.00536-11>.
- Ibrahim AS, Gebremariam T, French SW, Edwards JE, Spellberg B. The iron chelator deferasirox enhances liposomal amphotericin B efficacy in treating murine invasive pulmonary aspergillosis. *J Antimicrob Chemother.* 2010;65:289–92. <http://dx.doi.org/10.1093/jac/dkp426>.
- Kontoyiannis DP, Lewis RE. Invasive zygomycosis: Update on pathogenesis, clinical manifestations, and management. *Infect Dis Clin North Am.* 2006;20:581–607. <http://dx.doi.org/10.1016/j.idc.2006.06.003>, vi.
- Kontoyiannis DP, Lewis RE. How I treat mucormycosis. *Blood.* 2011;118:1216–24. <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2011-03-316430>.
- Kyvernitakis A, Torres HA, Jiang Y, Chamilos G, Lewis RE, Kontoyiannis DP. Initial use of combination treatment does not impact survival of 106 patients with haematologic malignancies and mucormycosis: A propensity score analysis. *Clin Microbiol Infect.* 2016;22:811.e1–8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cmi.2016.03.029>.
- Lanternier F, Dannaoui E, Morizot G, Elie C, Garcia-Hermoso D, Huerre M, et al. A global analysis of mucormycosis in France: The RetroZygo Study (2005–2007). *Clin Infect Dis.* 2012;54 Suppl 1:S35–43. <http://dx.doi.org/10.1093/cid/cir880>.
- Luo G, Gebremariam T, Lee H, Edwards JE Jr, Kovanda L, Ibrahim AS. Isavuconazole therapy protects immunosuppressed mice from mucormycosis. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014;58:2450–3. <http://dx.doi.org/10.1128/AAC.02301-13>.
- Maertens JA, Raad II, Marr KA, Patterson TF, Kontoyiannis DP, Cornely OA, 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. *Lancet.* 2016;387(10020):760–9. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)01159-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(15)01159-9).
- Marty FM, Ostrosky-Zeichner L, Cornely OA, Mullane KM, Perfect JR, Thompson GR, et al. Isavuconazole treatment for mucormycosis: A single-arm open-label trial and case-control analysis. *Lancet Infect Dis.* 2016;16:828–37. [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(16\)00071-2](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(16)00071-2).
- Mouset S, Buchheidt D, Heinz W, Ruhnke M, Cornely OA, Egerer G, et al. Treatment of invasive fungal infections in cancer patients—updated recommendations of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO). *Ann Hematol.* 2014;93:13–32. <http://dx.doi.org/10.1007/s00277-013-1867-1>.
- Pagano L, Valentini CG, Caira M, Fianchi L. Zygomycosis: Current approaches to management of patients with haematological malignancies. *Br J Haematol.* 2009;146:597–606. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2141.2009.07738.x>.
- Pemán J, Salavert M. Enfermedad fúngica invasiva por *Scedosporium*. *Fusarium* y *Mucor*. *Rev Iberoam Micol.* 2014;31:242–8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.riam.2014.05.002>.
- Pemán J, Salavert M, Quindós G. Enfermedad fúngica invasiva por hongos filamentosos. *Rev Iberoam Micol.* 2014;31:211–2. <http://dx.doi.org/10.1016/j.riam.2014.07.002>.
- Petrikkos G, Skiada A, Lortholary O, Roilides E, Walsh TJ, Kontoyiannis DP. Epidemiology and clinical manifestations of mucormycosis. *Clin Infect Dis.* 2012;54 Suppl 1:S23–34. <http://dx.doi.org/10.1093/cid/cir866>.
- Reed C, Bryant R, Ibrahim AS, Edwards JJ, Filler SG, Goldberg R, et al. Combination polyene-caspofungin treatment of rhino-orbital-cerebral mucormycosis. *Clin Infect Dis.* 2008;47:364–71.
- Roden MM, Zaoutis TE, Buchanan WL, Knudsen TA, Sarkisova TA, Schaufele RL, et al. Epidemiology and outcome of zygomycosis: A review of 929 reported cases. *Clin Infect Dis.* 2005;41:634–53. <http://dx.doi.org/10.1086/432579>.
- Skiada A, Lass-Floerl C, Klimko N, Ibrahim A, Roilides E, Petrikkos G. Challenges in the diagnosis and treatment of mucormycosis. *Med Mycol.* 2018;56 Suppl 1:93–101. <http://dx.doi.org/10.1093/mmy/myx101>.
- Spellberg B, Ibrahim AS, Chin-Hong PV, Kontoyiannis DP, Morris MI, Perfect JR, et al. The Deferasirox-Ambisome therapy for mucormycosis (DEFPEAT Mucor) study: A randomized, double-blinded, placebo-controlled trial. *J Antimicrob Chemother.* 2012;67:715–22. <http://dx.doi.org/10.1093/jac/dkr375>.
- Tissot F, Agrawal S, Pagano L, Petrikkos G, Groll AH, Skiada A, et al. ECIL-6 guidelines for the treatment of invasive candidiasis, aspergillosis and mucormycosis in leukemia and hematopoietic stem cell transplant patients. *Haematologica.* 2017;102:433–44. <http://dx.doi.org/10.3324/haematol.2016.152900>.
- Torres-Narbona M, Guinea J, Martínez-Alarcón J, Muñoz P, Peláez T, Bouza E. Workload and clinical significance of the isolation of zygomycetes in a tertiary general hospital. *Med Mycol.* 2008;46:225–30. <http://dx.doi.org/10.1080/13693780701796973>.
- Tragiannidis A, Groll AH. Hyperbaric oxygen therapy and other adjunctive treatments for zygomycosis. *Clin Microbiol Infect.* 2009;15 Suppl 5 (s5):82–6. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1469-0691.2009.02986.x>.
- Van Burik J-AH, Hare RS, Solomon HF, Corrado ML, Kontoyiannis DP. Posaconazole is effective as salvage therapy in zygomycosis: A retrospective summary of 91 cases. *Clin Infect Dis.* 2006;42:e61–5. <http://dx.doi.org/10.1086/500212>.
- Wiederhold NP. Pharmacokinetics and safety of posaconazole delayed-release tablets for invasive fungal infections. *Clin Pharmacol.* 2016;8:1–8. <http://dx.doi.org/10.2147/CPAA.S60933>.