

Experiencia de uso de isavuconazol en pacientes hematológicos en la práctica clínica real de un hospital terciario

PINILLA-RELO A.¹, HUARTE-LACUNZA R.¹, VICENTE-ITURBE C.¹, RIVAS-ESTABEN I.², MARTÍN-CONSUEGRA RAMOS S.²

1. Servicio de Farmacia, Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza. España.

2. Servicio de Hematología, Hospital de Alcañiz (Zaragoza). España.

Fecha de recepción: 23/05/2025 Fecha de aceptación: 01/07/2025

DOI: <http://dx.doi.org/10.4321/S1699-714X2026000100008>

RESUMEN

Introducción

Isavuconazol es una opción terapéutica disponible que debe considerarse cuando no puedan utilizarse los tratamientos de elección por toxicidad, contraindicación o interacciones relevantes. El objetivo de nuestro estudio fue analizar el perfil de utilización de isavuconazol, su efectividad y seguridad en un hospital de terciario.

Material y métodos

Estudio observacional, retrospectivo, unicéntrico de los pacientes hematológicos que recibieron isavuconazol desde 12/2017-12/2022 en un hospital terciario. Variables: características demográficas, comorbilidades, diagnóstico hematológico, factores de riesgo, presencia de otras infecciones, profilaxis/tratamiento, microorganismo aislado, motivo de suspensión, duración del tratamiento, infección de brecha, curación clínica y/o microbiológica, efectos adversos.

Resultados

Se incluyeron 40 pacientes que supusieron un total de 50 casos 40 (80%) profilaxis y 10 (20%) tratamiento). El principal motivo de prescripción fueron las interacciones o la hipertransaminasemia tanto en profilaxis (39/40; 97,5%) como en tratamiento (6/10; 60,0%). El principal motivo de suspensión en profilaxis fue identificación de galactomananos seriados negativos(15/40; 37,5%) y en tratamiento, curación clínica y/o microbiológica(7/10; 70,0%).

Se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los valores basales y pre-isavuconazol, y entre los basales y post-isavuconazol en Gamma-Glutamil-Transferasa y en Fosfatasa-Alcalina($p<0,001$).

La evolución a los 30 días fue favorable en 41 casos (82,0%) y a los 90 días, 38 (76,0%). La mortalidad global fue del 42,0% (21 casos), pero sólo el 14,0% (7 casos) fallecieron durante el episodio que recibieron isavuconazol.

Conclusiones

Isavuconazol se considera un fármaco efectivo y seguro siendo una opción en pacientes hematológicos utilizado principalmente como profilaxis en uso fuera de indicación por menor riesgo de toxicidad hepática y perfil favorable en cuanto a las interacciones con inmunosupresores y citostáticos.

Palabras clave: Isavuconazol, profilaxis, tratamiento, hepatotoxicidad, interacciones, hematología.

Experience with the use of isavuconazole in hematologic patients in real clinical practice in a tertiary hospital

ABSTRACT

Introduction

Isavuconazole is an available therapeutic option that should be considered when the treatments of choice cannot be used due to toxicity, contraindications or relevant interactions. The aim of our study was to analyze the use profile of isavuconazole, its effectiveness and safety in a tertiary hospital.

Material and methods

Observational, retrospective, single-center, retrospective study of hematological patients who received isavuconazole from 12/2017-12/2022 in a tertiary hospital. Variables: demographic characteristics, comorbidities, hematological diagnosis, risk factors, presence of other infections, prophylaxis/treatment, isolated microorganism, reason for discontinuation, duration of treatment, breakthrough infection, clinical and/or microbiological cure, adverse effects.

Results

Forty patients were included for a total of 50 cases (40 (80.0%) prophylaxis and 10 (20.0%) treatment). The main reason for prescription was interactions or hypertransaminasemia in both prophylaxis (39/40; 97.5%) and treatment (6/10; 60.0%). The main reason for discontinuation in prophylaxis was identification of negative serum galactomannan (15/40; 37.5%) and in treatment, clinical and/or microbiological cure (7/10; 70.0%).

Statistically significant differences were observed between baseline and pre-isavuconazole values, and between baseline and post-isavuconazole values in Gamma-Glutamyl-Transferase and Alkaline Phosphatase ($p < 0.001$).

The evolution at 30 days was favorable in 41 cases (82.0%) and at 90 days, 38 (76.0%). Overall mortality was 42.0% (21 cases), but only 14.0% (7 cases) died during the episode that received isavuconazole.

Conclusions

Isavuconazole is considered an effective and safe drug being an option in hematological patients used mainly as prophylaxis in off-label use due to lower risk of hepatic toxicity and favorable profile in terms of interactions with immunosuppressants and cytostatics.

Keywords: Isavuconazole, prophylaxis, treatment, hepatotoxicity, interactions, hematology

INTRODUCCIÓN

Las infecciones fúngicas invasivas (IFI) representan un problema clínico importante en pacientes hematológicos debido a su gravedad, la toxicidad de los antifúngicos y las interacciones farmacológicas^{1,2}. La incidencia de IFI en pacientes hematológicos varía entre el 3-18%³.

Distintos estudios han descrito que las IFI tienen un pronóstico negativo en pacientes hematológicos debido a la intensa inmunosupresión, que debilita la respuesta inmunitaria y exige tratamientos antifúngicos prolongados, lo que puede retrasar la quimioterapia o el tratamiento de la hemopatía¹.

Isavuconazol es un triazol de amplio espectro activo contra *Aspergillus* sp, *Mucorales*, *Candida* sp y *Cryptococcus* sp, con excelente biodisponibilidad oral, sin interacciones alimenticias y ni excipientes nefrotóxicos (ciclodextrinas) en su presentación intravenosa. Está indicado en el tratamiento de aspergilosis invasiva (AI) y de mucormicosis cuando la anfotericina B no es apropiada^{4,5}. En el ensayo clínico que dio lugar a su aprobación, demostró no inferioridad frente a voriconazol en cuanto a eficacia clínica, y un mejor perfil de seguridad, al presentar menor incidencia de fotosensibilidad, trastornos cutáneos, hepatobiliares y visuales, además de acortar el intervalo QTc, a diferencia del resto de azoles⁶.

En la guía IDSA⁶ se recomienda voriconazol como tratamiento de AI en primera línea y como alternativa isavuconazol, mientras que en las guías internacionales ECIL-6⁷ y ESCMID/ECMM⁸, tanto isavuconazol como voriconazol se recomiendan como primera línea de tratamiento en pacientes hematológicos.

En cuanto a la profilaxis, en las guías internacionales, posaconazol es el antifúngico de elección indicado en profilaxis de IFI en pacientes hematológicos, pero presenta efectos adversos como la prolongación del intervalo QTc y la presencia de interacciones farmacológicas^{2,9}.

Aunque isavuconazol todavía no tiene la indicación aprobada en ficha técnica como profilaxis. La evidencia disponible en la práctica clínica su uso como profilaxis primaria y secundaria, así como tratamiento de IFI en pacientes oncohematológicos y receptores de trasplantes alogénicos de células hematopoyéticas sugieren un buen perfil de efectividad, tolerabilidad y seguridad³. Por ello, isavuconazol se considera una opción terapéutica disponible cuando no puedan utilizarse los tratamientos de elección por toxicidad, contraindicación o interacciones⁹.

Sin embargo, algunas experiencias han indicado que el uso de isavuconazol como profilaxis podría asociarse a una mayor tasa de infecciones de brecha en comparación con posaconazol. Por ello, su uso debe evaluarse considerando su eficacia, seguridad, menor toxicidad e interacciones, junto con el posible riesgo aumentado de infecciones de brecha.

Nuestro sistema de salud estableció un posicionamiento recomendando isavuconazol para el tratamiento de aspergilosis invasiva probada, probable o posible en ≥ 18 años, ante fracaso clínico y/o microbiológico con voriconazol cuando se sospeche que esté causado por una exposición insuficiente, como alternativa a voriconazol por toxicidad o imposibilidad para el manejo de interacciones o si el paciente presenta filtrado glomerular (FG) $< 50 \text{ mL/min}$ con necesidad de utilizar tratamiento intravenoso (IV); y en el tratamiento de mucormicosis como segunda línea, al mismo nivel que posaconazol, en el caso de no poder utilizar o no tolerar anfotericina liposomal, y si FG $< 50 \text{ mL/min}$ con necesidad de tratamiento IV de elección antes que posaconazol. En este posicionamiento autonómico se recordaba que no está indicado en profilaxis.

En cambio, la práctica clínica real no siempre se ajusta a esos posicionamientos teóricos y, por ello, se plantea este estudio cuyo objetivo fue describir las características de los pacientes hematológicos que recibieron isavuconazol y analizar su perfil de utilización evaluando su efectividad y seguridad en un hospital terciario.

MÉTODOS

Estudio observacional, retrospectivo y unicéntrico de todos los pacientes hematológicos que recibieron isavuconazol desde diciembre/2017 hasta diciembre/2022 en un hospital terciario.

En la práctica clínica, isavuconazol fue utilizado tanto en profilaxis (primaria/secundaria) como en tratamiento (empírico/dirigido), según el criterio del facultativo responsable en base a la situación clínica de cada paciente.

Se recogieron como variables: características demográficas, comorbilidades, índice de comorbilidad de Charlson¹⁰ y diagnóstico hematológico.

Como factores de riesgo de IFI relacionados con el tratamiento previo se recogieron: altas dosis de corticoides, tratamiento con purinas, citarabina, esquema lenalidomida-dexametasona (RD) o inmunoglobulina antitumoral (ATG). También se recogió si el paciente había recibido un trasplante de médula

la ósea, y en caso afirmativo, se complementaba con las siguientes variables: tipo de donante, enfermedad de injerto contra receptor(EICR) y riesgo de infección por citomegalovirus(CMV). Otros factores de riesgo que se tuvieron en cuenta fueron: episodio previo de IFI, sobrecarga de hierro y afectación pulmonar, renal o hepática.

En cuanto al tratamiento con isavuconazol, las variables recogidas fueron: tratamiento previo (principio activo), motivo de prescripción, fecha de inicio de tratamiento, intención terapéutica (profilaxis/tratamiento), detección de antígeno de galactomanano(A-GA), germen aislado y tipo de muestra, fecha fin de tratamiento, motivo de suspensión, efectos adversos, evolución a los 30 días tras finalizar el tratamiento e infección de brecha con isavuconazol.

La profilaxis primaria se refiere a la prevención de la adquisición de la enfermedad y la profilaxis secundaria al tratamiento antifúngico instaurado durante periodos de riesgo subsecuentes a un diagnóstico de IFI¹¹. Se definió tratamiento empírico cuando se sospechaba de IFI, pero no se aisló ningún microorganismo, en pacientes con fiebre persistente; y tratamiento dirigido cuando se confirma radiológica y/o microbiológicamente el microorganismo responsable.

En los pacientes que recibieron isavuconazol como tratamiento, la IFI fue diagnosticada de acuerdo con los criterios EORTC/MSG, que clasifican la IFI como posible, probable o probada¹².

La infección de brecha se refiere al desarrollo de IFI en un paciente con tratamiento antifúngico activo frente a hongos filamentosos durante al menos 7 días, ya sea como profilaxis primaria o secundaria¹³.

Se recogieron como infecciones concomitantes a la IFI: bacteriemia, sepsis, shock séptico, sobreinfección bacteriana(detallando el foco de infección), tuberculosis, enfermedad por CMV y virus respiratorio sincitial(VRS).

Para evaluar la efectividad, en los pacientes que recibían isavuconazol como profilaxis se revisó si los pacientes presentaron infección de brecha, y en los pacientes con pauta de tratamiento, se registró la curación clínica definida como mejoría de signos y síntomas asociados a la IFI según el criterio del facultativo y/o mejoría de los parámetros radiológicos. La curación microbiológica se definió como negativización de la detección microbiológica en la muestra en la que se aisló el microorganismo responsable de la IFI. Se consideró fracaso del tratamiento cuando se produjo un deterioro clínico y/o radiológico y/o exitus

del paciente. También se recogió la evolución a los 30 días de iniciar el tratamiento, a los 90 días y la mortalidad del proceso.

En cuanto a la seguridad, se recogieron parámetros analíticos del perfil hepático para valorar la seguridad de isavuconazol. Estos parámetros se recogieron basales(antes del tratamiento con antifúngicos azoles), antes de iniciar el tratamiento con isavuconazol y tras finalizar el tratamiento.

Las variables se obtuvieron de la historia clínica electrónica, incluyendo el curso clínico elaborado por el Servicio de Hematología, las analíticas solicitadas a bioquímica y los informes de microbiología; y del programa informático del Servicio de Farmacia(-Farmatools®).

Los datos fueron recogidos en Microsoft Excel® y el análisis estadístico se realizó con SPSS Statistics22®. En las variables cualitativas se detallaron porcentajes y en las variables cuantitativas se proporcionaron medidas de tendencia central. Se realizó un contraste de hipótesis para muestras relacionadas con el fin de analizar si existían diferencias estadísticamente significativas en los parámetros analíticos basales, pre y postratamiento.

El estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica de Aragón(CEICA) con el código de protocolo EPA22/029.

RESULTADOS

En el estudio se incluyeron 40 pacientes que constituyeron un total de 50 casos a analizar, en función de si habían recibido isavuconazol en profilaxis, en tratamiento o ambos.

En la tabla 1 se recogen las características demográficas, comorbilidades, diagnóstico hematológico y tratamiento recibido para la hemopatía, de los 40 pacientes.

De los 50 casos incluidos en el estudio, el origen fue comunitario en 39(78,0%), siendo en el resto de los casos de etiología nosocomial.

Los factores de riesgo de IFI, condicionantes para la prescripción de isavuconazol, antifúngico previo y la vía de administración de isavuconazol se detallan en la tabla 2.

De los 50 casos, 40(80,0%) recibieron isavuconazol en profilaxis y 10(20,0%) en tratamiento. Según si los pacientes recibieron profilaxis o tratamiento con isavuconazol, en la tabla 3 se exponen los motivos de prescripción y de suspensión.

La descripción de los casos que recibieron profilaxis o tratamiento, así como los resultados de

Tabla 1. Características demográficas, comorbilidades y diagnóstico hematológico junto con su tratamiento

	PACIENTES (n=40)
Edad (Media (Desviación Estándar))	58 (10)
Sexo: Hombres (n (%))	23 (57,5%)
Comorbilidades (n (%))	
Infarto agudo de miocardio	3 (7,5%)
Insuficiencia cardiaca congestiva	3 (7,5%)
Enfermedad vascular periférica	7 (17,5%)
Enfermedad pulmonar	7 (17,5%)
Enfermedad del tejido conectivo	6 (15,0%)
Enfermedad ulcerosa	4 (10,0%)
Insuficiencia hepática leve	2 (5,0%)
Insuficiencia hepática moderada o grave	2 (5,0%)
Diabetes	7 (17,5%)
Insuficiencia renal moderada o grave	1 (2,5%)
Leucemia/Mieloma múltiple	30 (75,0%)
Linfoma	1 (2,5%)
Neoplasia	9 (22,5%)
Índice de Charlson (Media (Desviación Estándar))	5 (2)
Diagnóstico enfermedad hematológica (n (%))	
Aplasia medular	3 (7,5%)
Leucemia linfoblástica aguda	1 (2,5%)
Leucemia linfocítica crónica	3 (7,5%)
Leucemia mieloide aguda	23 (57,5%)
Leucemia mieloide crónica	3 (7,5%)
Leucemia promielocítica aguda	1 (2,5%)
Linfoma de Hodking	1 (2,5%)
Mieloma múltiple	1 (2,5%)
Síndrome mielodisplásico	4 (10,0%)
Mielofibrosis	2 (5,0%)
Tratamientos recibidos (n (%))	
Esteroides a dosis altas	18 (45,0%)
Purinas	19 (47,5%)
Citarabina	15 (37,5%)
Esquema Lenalidomida-Dexametasona	2 (5,0%)
Inmunoglobulina antitimocítica	5 (12,5%)
Trasplante de médula ósea (n (%))	23 (57,5%)
Alotrasplante idéntico	20 (87,0%)
Alotrasplante donante no emparentado	3 (13,0%)
Enfermedad de injerto contra receptor	20 (87,0%)
Citomegalovirus Receptor +/-Donante +	8 (34,8%)

Tabla 2. Características y situación previa de los casos antes de recibir isavuconazol y vía de administración.

Factores de riesgo de IFI (n (%))	CASOS (n=50)
Enfermedad pulmonar	18 (36,0%)
Afectación renal	19 (38,0%)
Afectación hepática	40 (80,0%)
Sobrecarga de hierro	18 (36,0%)
Previa IFI	10 (20,0%)
Condicionantes para la prescripción de isavuconazol (n (%))	
Hipertransaminasemia	35 (70,0%)
Insuficiencia renal farmacológica (Inmunosupresores)	5 (10,0%)
Intolerancia a azoles	1 (2,0%)
Otros efectos adversos o situación basal del paciente ¹	2 (4,0%)
Interacciones	
Ibrutinib	2 (7,7%)
Idelalisib y venetoclax	2 (7,7%)
Midostaurin	6 (23,1%)
Ruxolitinib	1 (3,8%)
Ruxolitinib y Tacrolimus	1 (3,8%)
Sirolimus	2 (7,7%)
Tacrolimus	3 (11,5%)
Venetoclax	1 (3,8%)
Ciclosporina	8 (30,8%)
Tratamiento previo a isavuconazol (n (%))	
Otros antifúngicos (Voriconazol, Posaconazol, Fluconazol)	20 (40,0%)
Equinocandinas	2 (4,0%)
Anfotericina B	5 (10,0%)
Anfotericina B desescalando a otros azoles	2 (4,0%)
No reciben tratamiento previo	21 (42,0%)
Vía de administración Isavuconazol (n (%))	
Vía oral	44 (88,0%)
Vía intravenosa	2 (4,0%)
Vía oral e intravenosa	4 (8,0%)

IFI = Infección fúngica invasiva

¹Un paciente presentó pustulosis exantémica con posaconazol y otro paciente hiperbilirrubinemia.

Tabla 3. Motivo de prescripción y de suspensión de isavuconazol según si los casos recibieron profilaxis o tratamiento con isavuconazol.

	CASOS (n=50)
PROFILAXIS (n (%))	n=40
Motivo de prescripción	
Hiperbilirrubinemia	1 (2,5%)
Hipertransaminasemia	22 (55,0%)
Interacciones con inmunosupresores o antineoplásicos	8 (20,0%)
Hipertransaminasemia e interacciones inmunosupresores o antineoplásicos	8 (20,0%)
Toxicidad con otros azoles	1 (2,5%)
Motivo de suspensión	
Cambio antifúngico para ampliar cobertura	2 (5,0%)
Hipertransaminasemia	9 (22,5%)
Mejoría del estado general y/o mejoría radiológica	3 (7,5%)
Fin de profilaxis y galactomananos seriados negativos	15 (37,5%)
Infección de brecha	5 (12,5%)
No mejoría de la toxicidad previa con azoles	1 (2,5%)
Actualmente en tratamiento	1 (2,5%)
Traslado a otra comunidad	1 (2,5%)
Exitus	3 (7,5%)
TRATAMIENTO (n (%))	n=10
Motivo de prescripción	
Fungigrama sensible a isavuconazol	1 (10,0%)
Desescalado de tratamiento	1 (10,0%)
Evitar ciclodextrinas de voriconazol intravenoso	2 (20,0%)
Hipertransaminasemia	3 (30,0%)
Interacciones con inmunosupresores o antineoplásicos	2 (20,0%)
Hipertransaminasemia e interacciones inmunosupresores o antineoplásicos	1 (10,0%)
Motivo de suspensión	
Cambio de antifúngico a posaconazol	1 (10,0%)
Infección de brecha	1 (10,0%)
Curación clínica y/o microbiológica	7 (70,0%)
Exitus	1 (10,0%)

efectividad y seguridad se detallan en la tabla 4.

La información detallada de los casos que recibieron tratamiento dirigido con isavuconazol, incluyendo tipo de aspergilosis, lugar de infección, germen aislado, muestra y resultados clínicos de efectividad y seguridad, se muestran en la tabla 5.

En cuanto a la evolución de los parámetros analíticos del perfil hepático (Tabla 6), se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los valores basales, pre-isavuconazol y post-isavuconazol en la Gamma-Glutamil Transferasa (GGT) y en la Fosfatasa Alcalina (FA) ($p=0,000$ y $p=0,002$, respectivamente) (Tabla 6), siendo estas diferencias concretamente entre los valores basales y los valores pre-isavuconazol, y entre los valores basales y post-isavuconazol, en ambos casos ($p<0,001$ en todos los casos).

La evolución a los 30 días fue favorable en 41 casos (82,0%) y a los 90 días se mantenía en 38 casos (76,0%). La mortalidad global al finalizar el periodo de estudio fue de 21 casos (42,0%), con 7 fallecimientos (14,0%) durante el episodio que motivó la prescripción de isavuconazol.

DISCUSIÓN

Isavuconazol ha demostrado no inferioridad respecto a voriconazol; evidenciando efectividad, seguridad y buena tolerancia durante su uso para el tratamiento de la aspergilosis invasiva, destacando un mejor perfil de efectos adversos en cuanto a hepatotoxicidad, toxicidad visual y prolongación del intervalo QT¹⁴.

La enfermedad hematológica más frecuente en los pacientes de nuestro estudio fue leucemia mieloide aguda (LMA), seguida del síndrome mielodisplásico (SMD). Al comparar con otros estudios, como el de Kronig et al³, en el que el 80% de los pacientes que recibieron isavuconazol tenían diagnóstico de LMA o SMD, y el estudio de Hassouna et al¹⁵, en el que el 64% de los pacientes presentaba LMA; observamos que los resultados son están alineados con los obtenidos en nuestro estudio.

En cuanto al lugar en la terapéutica, en la revisión realizada por Jenks et al¹⁶ se destaca que las guías ESCMID/ECMM y ECIL-6 recomiendan como primera línea de tratamiento de la aspergilosis en pacientes hematológicos tanto isavuconazol como voriconazol, mencionando que tanto el perfil de seguridad favorable de isavuconazol sobre voriconazol como la menor presentación de interacciones a nivel del CYP450, podría sugerir que isavuconazol fuese la

primera opción en pacientes hematológicos.

En la actualidad, isavuconazol no está indicado para profilaxis antifúngica según ficha técnica, pero su amplio espectro, su farmacocinética y su perfil de seguridad, han dado lugar a su uso en la práctica clínica como profilaxis antifúngica, en uso fuera de indicación¹⁴. Aunque la evidencia descrita en la literatura es limitada, se trata de un inhibidor débil del CYP3A4² presentando menos interacciones que el resto de azoles, lo que hace que tenga mayor valor en pacientes hematológicos con tratamiento activo para su enfermedad hematológica.

La guía publicada en 2024 por el Grupo Cooperativo de Estudio y Tratamiento de las Leucemias Agudas y Mielodisplásicas (CETLAM) sobre manejo de pacientes con leucemia mieloblástica aguda (LMA) no tributarios de quimioterapia intensiva¹⁷, recomienda considerar isavuconazol como profilaxis en pacientes tratados con venetoclax y azacitidina (VENAZA). Destacando que, aunque posaconazol es el único azol aprobado en profilaxis, isavuconazol, como inhibidor moderado del CYP3A, ofrece un mejor perfil de seguridad y permite utilizar dosis más altas de venetoclax con menos ajustes de dosis, lo que favorece un tratamiento más óptimo de la hemopatía.¹⁷

Algunos fármacos indicados en enfermedades hematológicas, como inhibidores de tirosina quinasa de Bruton, inhibidores de IDH1/2 o inhibidores de tirosina quinasa, presentan interacciones con azoles, aumentando el riesgo de prolongación del intervalo QTc o afectando al citocromo CYP3A. Por eso en estos pacientes, el uso de isavuconazol puede suponer una ventaja al ser un inhibidor moderado del CYP3A4 y no producir prolongación del intervalo QTc¹⁸.

Además, la disponibilidad de isavuconazol tanto en formulaciones orales como intravenosas proporciona una ventaja para su manejo en la práctica real, destacando nuevamente que la presentación intravenosa de isavuconazol no contiene ciclodextrinas, evitando la toxicidad renal que generan, y estando presente como excipiente en posaconazol y voriconazol intravenoso.

Los estudios sobre el uso de isavuconazol en la práctica clínica muestran gran variabilidad en cuanto al porcentaje de pacientes en profilaxis o tratamiento, siendo mayoritariamente utilizado para tratamiento. En el estudio de Kronig et al³, el 33,3% de los pacientes recibieron isavuconazol como profilaxis y 66,6% tratamiento, y en el estudio de Hassouna et al¹⁵, el 7% de los casos lo recibieron como profilaxis primaria, 11% como profilaxis secundaria y 82% como

Tabla 4. Descripción y resultados de efectividad y seguridad de los casos con isavuconazol.

	CASOS (n=50)
PROFILAXIS (n (%))	n=40
Primaria	34 (85,0%)
Secundaria	6 (15,0%)
Infección de brecha	7 (17,5%)
TAC Tórax Aspergilosis pulmonar	2 (28,6%)
TAC Tórax Aspergilosis pulmonar + Galactomanano positivo	1 (14,2%)
TAC Tórax Aspergilosis pulmonar + Cultivo positivo	2 (28,6%)
Cultivo positivo	2 (28,6%)
Efectos adversos	
Hipertransaminasemia	10 (25,0%)
-Pacientes con hipertransaminasemia previa	10 (100,0%)
Días de tratamiento (Mediana (Rango))	36 (5-939)
TRATAMIENTO (n (%))	n=10
Empírico	2 (20,0%)
Infección de brecha: Aislamiento de A.fumigatus en BAS y Galactomanano +	1 (50,0%)
Días de tratamiento (Mediana (Rango))	13 (8-18)
Dirigido	8 (80,0%)
Tipo de infección	
Possible	1 (12,5%)
Probable	3 (37,5%)
Probada	4 (50,0%)
Sitio de infección	
Pulmonar	7 (87,5%)
Senos paranasales	1 (12,5%)
Efectos adversos	
Hipertransaminasemia	1 (10,0%)
-Pacientes con hipertransaminasemia previa	0 (0,0%)
Curación clínica	7 (87,5%)
Mejoría signos y síntomas	7 (87,5%)
Mejoría radiológica	3 (37,5%)
Curación microbiológica	4 (50,0%)
Negativización de cultivo	2 (25,0%)
Negativización de galactomanano	2 (25,0%)
Fracaso del tratamiento por deterioro clínico	1 (12,5%)
Días de tratamiento (Mediana (Rango))	58 (4-238)

TAC = Tomografía axial computarizada

Tabla 5. Tratamiento dirigido para aspergilosis con isavuconazol

Previa IFI	Motivo de prescripción	Tipo de Aspergilosis pulmonar	Pruebas diagnósticas	Sitio de infección	Germen/muestra	Fecha de aislamiento	Fecha de negativización	Galacto-manano	Efectos adversos	Curación clínica		Curación microbiológica		Fracaso tratamiento	Exitus episodio	Evolución 30 días	Evolución 90 días
										Mejoría clínica	Mejoría radiológica	Negativización cultivo	Negativización galactomanano				
No	Hiper-transaminasemia e interacciones inmunosupresores	Probada	Cultivo positivo	Pulmonar	A. terreus A. fumigatus Espuito	22/01/2019	24/09/2019	Negativo	No	Si	No procede	Si	No procede	No	No	Vivo	Vivo
Si	Interacciones inmunosupresores	Probada	Cultivo positivo	Pulmonar	A. terreus Espuito	04/02/2020	No solicitado	Negativo	No	Si	Si	No realizada	No procede	No	No	Vivo	Vivo
No	Hiper-transaminasemia	Probable	Galactomanano positivo	Pulmonar	No aislado	No aislado	No procede	Positivo	No	Si	No procede	No procede	Si	No	No	Vivo	Exitus
Si	Mucoral fungograma sensible a isavuconazol ¹	Probable	TAC Tórax Aspergilosis angioinvasiva y Galactomanano positivo	Pulmonar	Hongo mucoral ¹ lavado broncoalveolar	29/10/2020	No solicitado	Positivo	No	No	No	No procede	No realizada	Si. Deterioro clínico.	Si	Exitus	Exitus
No	Interacciones antihepático	Posible	TAC Tórax Aspergilosis pulmonar	Pulmonar	No aislado	No aislado	No procede	Negativo	No	Si	Si	No procede	No procede	No	No	Vivo	Vivo
Si	Hiper-ranasaminasemia	Probable	TAC Tórax Aspergilosis pulmonar y Galactomanano positivo	Pulmonar	No aislado	No aislado	No procede	Positivo	No	Si	No realizada	No procede	Si	No	No	Vivo	Vivo
No	Hiper-transaminasemia	Probada	Cultivo positivo	Senos paranasales	A. flavus Biopsia estenoidal y etmoides	16/04/2021	No solicitado	Negativo	No	Si	No realizada	No realizada	No procede	No	No	Vivo	Vivo
Si	Evitar ciclohexinas voriconazol	Probada	Cultivo positivo TAC Tórax Aspergillus	Pulmonar	A. niger en espuito y BAS	13/09/2021	08/10/2021	Negativo	Si ²	Si	Si	Si	No procede	No	No	Vivo	Vivo

TAC = Tomografía axial computerizada; BAS = Broncoaspirado selectivo = Aspirado Endotraqueal

¹Se considera Probable aspergilosis pulmonar y coinfección por hongo Mucoral. Se utiliza isavuconazol para tratar ambas infecciones fúngicas.²El efecto adverso por isavuconazol descrito en este paciente es hipertransaminasemia

Tabla 6. Evolución de los parámetros analíticos del perfil hepático.

Mediana (Rango)	CASOS (n=50)			Valor de P
	Basales	Pre-isavuconazol	Post-isavuconazol	
GGT	46 (14-454)	169 (16-1789)	150 (16-1392)	0,000
GPT	32 (6-121)	49 (5-566)	39 (7-2115)	0,077
GOT	29 (10-168)	32 (3-492)	32 (8-803)	0,761
FA	93 (22-367)	143 (35-713)	126 (51-1000)	0,002

GGT = Gamma-glutamil transferasa; GPT = glutámico pirúvico transaminasa; GOT = glutámico oxalacética transaminasa; FA = Fosfatasa alcalina

tratamiento. En nuestro estudio, los resultados son opuestos ya que el 80,0% de los casos lo recibieron como profilaxis (85,0% de los mismos como profilaxis primaria) y el 20,0% como tratamiento (80,0% de los pacientes en tratamiento dirigido en IFI probable o probada).

En nuestro centro, se priorizó el uso de isavuconazol como profilaxis antifúngica en pacientes con hipertransaminasemia y/o interacciones con inmunosupresores o antineoplásicos; siendo estos los principales motivos de prescripción (75,0% y 20,0% respectivamente) en los pacientes con pauta de profilaxis, al igual que en los pacientes en tratamiento. Resultados son similares a los observados por Kronig et al³.

A pesar de que el 42,0% de los casos que recibieron isavuconazol no habían recibido tratamiento previo con otros antifúngicos, el 70,0% de los casos tenía hipertransaminasemia previa al tratamiento con isavuconazol, lo que justificaba su uso como primera opción terapéutica. Estos resultados también difieren de los publicados en otros estudios como el de Kronig et al³, donde el 90% de los pacientes había recibido tratamiento con otro antifúngico en los 30 días previos a isavuconazol. Esta diferencia se debe al posicionamiento autonómico acerca del uso de isavuconazol en nuestra comunidad autónoma. A pesar de no estar indicado en ficha técnica ni priorizado su uso en profilaxis antifúngica, isavuconazol ha sido reservado en pacientes que presentaban interacciones farmacológicas de difícil manejo y como alternativa a otros azoles por toxicidad.

En nuestro estudio se constata lo que hemos detallado respecto a la hipertransaminasemia previa a isavuconazol. Antes y después del tratamiento con isavuconazol no se observaron diferencias estadísticamente significativas en los valores de las enzimas

hepáticas. En cambio, sí que se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los valores basales y los valores pre-isavuconazol, y entre los valores basales y post-isavuconazol, concretamente, en las enzimas hepáticas GGT y fosfatasa alcalina (FA). Además, los pacientes que presentaron hipertransaminasemia como efecto adverso post-isavuconazol en profilaxis presentaban hipertransaminasemia antes de iniciar el tratamiento con isavuconazol; en cambio, uno de los pacientes que recibió isavuconazol como tratamiento dirigido presentó hipertransaminasemia post-isavuconazol de nueva aparición. Por lo tanto, de forma general observamos que la alteración de las enzimas hepáticas era previa al tratamiento con isavuconazol, mejorando ligeramente en algunos casos y manteniéndose en otros.

En relación con esto, el motivo de suspensión del tratamiento en pacientes con profilaxis fue principalmente la decisión de fin de profilaxis tras la detección de galactomananos seriados negativos seguido de la presencia o persistencia de la hipertransaminasemia. En cambio, en los pacientes que recibieron isavuconazol como tratamiento, el motivo fue la curación clínica y/o microbiológica.

La tasa de infección de brecha en pacientes con profilaxis antifúngica con isavuconazol varía en la literatura entre el 3% y el 18%. En el estudio de Stern et al²(n=99) la infección de brecha tuvo lugar en 3 pacientes y la incidencia de fallo de profilaxis fue del 10,7%. En estudio de Kronig et al³ ningún paciente presentó infección de brecha, posiblemente por el pequeño muestral(n=30). En nuestro estudio, la tasa de infección de brecha observada fue del 17,5% de los casos, resultado dentro del rango superior de la evidencia publicada.

Respecto a los casos que recibieron isavuconazol como tratamiento dirigido, todos los pacientes

presentaban infección pulmonar excepto un caso, con infección a nivel de senos paranasales. Resultado similar al obtenido por Hassouna et al¹⁵.

En cuanto a la efectividad y seguridad del tratamiento con isavuconazol, según Hassouna et al¹⁵ el 65% de los casos respondieron al tratamiento y la mortalidad a las 6 semanas fue del 24%. Sólo un paciente discontinuó el tratamiento por hepatotoxicidad, que se resolvió al suspender el fármaco. En el estudio de Zurl et al¹⁹, la respuesta global al tratamiento fue del 87% (60% completa y 27% parcial), con buena tolerancia en la mayoría de los casos siendo la tasa de efectos adversos del 18%, siendo los más comunes la elevación de enzimas hepáticas, leucopenia y eritema.

En un estudio multicéntrico en vida real realizado por Cattaneo et al¹, la respuesta al tratamiento con isavuconazol fue del 67,2%, similar en primera y segunda línea (60,5% y 70,9% respectivamente, $p=0,24$), con un 12,3% eventos adversos reportados. En el estudio de Decembrino et al²⁰, la respuesta global al tratamiento con isavuconazol en pacientes con IFI probada o probable, pretratados con azoles, fue del 64,3%. Destacan la excelente eficacia en profilaxis y que ningún paciente desarrolló infección de brecha.

En nuestro estudio, la respuesta al tratamiento con isavuconazol fue del 87,5%, resultado similar al estudio Zurl et al¹⁹ y superior al resto de los descritos. La tasa global de eventos adversos en nuestro caso fue del 22,0%, resultado ligeramente superior a los resultados detallados, aunque como ya hemos mencionado, la mayoría de nuestros pacientes presentaban hipertransaminasemia antes de iniciar el tratamiento con isavuconazol, lo que puede influir en este resultado.

La principal limitación de nuestro estudio es que se trata de un estudio descriptivo, unicéntrico y retrospectivo, pero, a pesar de esto, nuestros datos muestran la práctica clínica real de un hospital terciario durante 5 años con resultados de efectividad y seguridad consistentes con la evidencia publicada. Otro aspecto clave es que nuestro estudio aporta resultados diferenciales en cuanto a la proporción de pacientes en profilaxis y tratamiento, al ser más utilizado como profilaxis en pacientes hematológicos que como tratamiento de IFI. En un futuro sería ideal realizar un estudio multicéntrico con el fin de aumentar el tamaño de la muestra, lo que daría mayor potencia a nuestro estudio para confirmar los resultados obtenidos.

Como conclusión, isavuconazol se considera

un fármaco efectivo y seguro, siendo una opción en pacientes hematológicos, principalmente como profilaxis en uso fuera de indicación por su menor riesgo de toxicidad hepática y su perfil favorable en cuanto a las interacciones con terapias dirigidas, inmunosupresores y citostáticos.

FINANCIACIÓN

No ha habido ninguna financiación para el estudio presentado

CONFLICTO DE INTERÉS

No existe conflicto de interés para el presente estudio

BIBLIOGRAFÍA

1. Cattaneo C, Busca A, Gramegna D, Farina F, Candoni A, Piedimonte M, et al. Isavuconazole in Hematological Patients: Results of a Real-Life Multicentre Observational Seifem Study. *HemaSphere*. 2019;3(6):320. doi: 10.1097/HS9.0000000000000320
2. Stern A, Su Y, Lee YJ, Seo S, Shaffer B, Tamari R, et al. A Single-Center, Open-Label Trial of Isavuconazole Prophylaxis against Invasive Fungal Infection in Patients Undergoing Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2020;26(6):1195–202. doi: 10.1016/j.bbmt.2020.02.009
3. Kronig I, Masouridi-Levrat S, Chalandon Y, Glampedakis E, Vernaz N, Van Delden C, et al. Clinical Considerations of Isavuconazole Administration in High-Risk Hematological Patients: A Single-Center 5-Year Experience. *Mycopathologia*. 2021. doi: 10.1007/s11046-021-00583-9
4. 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. doi: 10.1016/S0140-6736(15)01159-9
5. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS). Anexo I: Ficha técnica de Isavuconazol. Minist Sanidad, Consum y Bienestar Soc. [Internet]. 2016;1–33. Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html> (último acceso 29 de marzo de 2023)
6. Patterson TF, Thompson GR, Denning DW, Fishman JA, Hadley S, Herbrecht R, et al. Practice

guidelines for the diagnosis and management of aspergillosis: 2016 update by the infectious diseases society of America. *Clin Infect Dis*. 2016;63(4):1–60. doi: 10.1093/cid/ciw326

7. Tissot F, Agrawal S, Pagano L, Petrikos 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. *Eur Hematol Assoc*. 2017;102(3):433–44. doi: 10.3324/haematol.2016.152900

8. Ullmann AJ, Aguado JM, Arikan-Akdagli S, Denning DW, Groll AH, Lagrou K, et al. Diagnosis and management of Aspergillus diseases: executive summary of the 2017 ESCMID-ECMM-ERS guideline. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis*. 2018;24(1):1–38. doi: 10.1016/j.cmi.2018.01.002

9. Herrera F, Salgueira C, Costantini P, Jordán R. Revisión profilaxis antifúngica primaria en pacientes oncohematológicos: ¿A quiénes, cuándo y con qué? *Med (Buenos Aires)*. 2021;81:438–51.

10. Hall WH, Ramachandran R, Narayan S, Jani AB, Vijayakumar S. An electronic application for rapidly calculating Charlson comorbidity score. *BMC Cancer*. 2004;4(1):94. doi: 10.1186/1471-2407-4-94

11. Fortún J, Carratalá J, Gavalda J, Lizasoain M, Salavert M, de la Cámara R, et al. Recomendaciones sobre el tratamiento de la enfermedad fúngica invasiva por *Aspergillus* spp. y otros hongos filamentosos de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC). Actualización 2011. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2011;29(6):435–54. doi: 10.1016/j.eimc.2011.01.010

12. De Pauw B, Walsh TJ, Donnelly JP, Stevens DA, Edwards JE, Calandra T, et al. Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) C. *Clin Infect Dis*. 2008;46(12):1813–21. doi: 10.1086/588660

13. Solera Rallo JT, Vera Guerrero E. Capítulo 77. Infecciones en el paciente inmunodeprimido. Neutropenia febril. In: *Manual de Diagnóstico y Terapéutica Médica Hospital Universitario 12 de Octubre* [Internet]. 9a. p. 1–25. Disponible en: https://profesionales.msd.es/medicos/recursos_profesionales/Manual-12-de-October/index.xhtml (último acceso 29 de marzo de 2023)

14. Sivasubramanian G, Chandrasekar PH. Efficacy and safety of Isavuconazole for the treatment of invasive *Aspergillus* infection - an update of the literature. *Expert Opin Pharmacother*. 2022;23(5):543–9. doi: 10.1080/14656566.2022.2032645

15. Hassouna H, Athans V, Brizendine KD. Real-world use - Isavuconazole at a large academic medical center. *Mycoses*. 2019;62(6):534–41. doi: 10.1111/myc.12910

16. Jenks JD, Salzer HJ, Prattes J, Krause R, Buchheidt D, Hoenigl M. Spotlight on isavuconazole in the treatment of invasive aspergillosis and mucormycosis: design, development, and place in therapy. *Drug Des Devel Ther*. 2018;12:1033–44. doi: 10.2147/DDDT.S145545

17. Tormo M del M, Vall-Ilovera Calmet F, Vives Polo S. Guía CETLAM. Manejo del tratamiento con Venetoclax y azacitidina (VENAZA) de pacientes con leucemia mieloblástica aguda (LMA) no tributarios de quimioterapia intensiva. CETLAM23LAM70. Marketing&Events M, editor. Barcelona; 2024. 1–31 p. Disponible en: <https://cetlam.org/wp-content/uploads/2024/10/GuiaCETLAM202425-09-2024.pdf> (último acceso 26 de marzo de 2025)

18. Azanza JR, Mensa J, Barberán J, Vázquez L, Pérez de Oteyza J, Kwon M, et al. Recommendations on the use of azole antifungals in hematology-oncology patients. *Rev Española Quimioter*. 2023;36(3):236–58. doi: 10.37201/req/013.2023

19. Zurl C, Waller M, Schwameis F, Muhr T, Bauer N, Zollner-Schwetz I, et al. Isavuconazole treatment in a mixed patient cohort with invasive fungal infections: Outcome, tolerability and clinical implications of isavuconazole plasma concentrations. *J Fungi*. 2020;6(2):1–10. doi: 10.3390/jof6020090

20. Decembrino N, Perruccio K, Zecca M, Colombini A, Calore E, Muggeo P, et al. A Case Series and Literature Review of Isavuconazole Use in Pediatric Patients with Hemato-oncologic Diseases and Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Antimicrob Agents Chemother*. 2020;64(3). doi: 10.1128/AAC.01783-19

