



Forum Micológico

Antifúngicos de uso sistémico

Inmaculada Quiles-Melero y Julio García-Rodríguez*

Servicio de Microbiología, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España



INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 9 de abril de 2021

Aceptado el 15 de abril de 2021

On-line el 20 de julio de 2021

Palabras clave:

Anfotericina B

Antifúngicos

Hongos filamentosos

Levaduras

R E S U M E N

Las infecciones fúngicas invasivas han aumentado en las últimas décadas y las opciones terapéuticas para combatirlas son limitadas. Los agentes antifúngicos empleados son útiles y tienen óptima actividad *in vitro*, pero pierden eficacia debido al desarrollo de resistencias por parte de los hongos. El incremento de especies con resistencia primaria o secundaria a algunos fármacos antifúngicos ha generado la necesidad de desarrollar nuevas formulaciones o recurrir a alternativas como la combinación de fármacos. En este artículo se revisará el espectro de actividad de las principales familias de antifúngicos, polienos, azoles, equinocandinas, 5-fluorocitosina y nuevos fármacos antifúngicos, así como los mecanismos de resistencia descritos contra los mismos.

© 2021 Asociación Española de Micología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Systemic antifungal drugs

S U M M A R Y

Invasive fungal infections have increased over the last decades and the therapeutic choices to treat them are limited. The antifungal agents currently available are useful and have optimal *in vitro* activity; however, their activity can be lowered due to the development of fungal resistance. The increase in primary or secondary resistance to some antifungal drugs has led to the search of alternatives such as the combination of drugs or the development of new antifungals. In this paper, the activity of the main families of antifungal drugs, polyenes, azoles, echinocandins, 5-fluorocytosine and other new antifungal drugs, are reviewed. The main resistance mechanisms developed by fungi are also described.

© 2021 Asociación Española de Micología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Keywords:

Amphotericin B

Antifungal drugs

Moulds

Yeasts

Las infecciones fúngicas invasivas suponen un reto en el ámbito sanitario. En España, se calcula que cada año hay más de ocho millones de casos de infección fúngica. De estos, más de 10.000 episodios serían infecciones fúngicas invasivas³³. En el ámbito mundial se estima que las infecciones fúngicas invasivas están asociadas a 1,5 millones de muertes cada año³⁰ y están relacionadas con pacientes que tienen alterado su sistema inmunitario por tratamientos con quimioterapia, uso de corticoides, recepción de un trasplante o infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). La mayoría de las micosis invasivas están causadas por hongos de los géneros *Candida* y *Aspergillus*. Sin embargo, debido a la ubicuidad y al oportunismo de los múltiples géneros y especies,

pueden producir patología en el ser humano los mucorales, *Fusarium*, *Scedosporium*, *Cutaneotrichosporon* y *Apiotrichum* (miembros del antiguo género *Trichosporon*), además de otros géneros menos frecuentes cuya sensibilidad a los fármacos antifúngicos es heterogénea.

El arsenal terapéutico contra estas micosis es bastante limitado, fundamentalmente por el restringido número de alternativas terapéuticas disponibles. Solo existen cuatro familias de fármacos antifúngicos utilizados en el tratamiento de las infecciones sistémicas que pueden ser administrados por vía oral o intravenosa: polienos, azoles, equinocandinas y los análogos de la pirimidina. La seguridad de estos medicamentos, su espectro de actividad y las resistencias que se han ido describiendo en los últimos años hacen necesario un esfuerzo para el desarrollo de nuevos fármacos con otros mecanismos de acción u otras dianas. La actividad de los antifúngicos contra los diferentes hongos se resume en la [tabla 1](#). A

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: juliogarciaordriguez@gmail.com (J. García-Rodríguez).

Tabla 1
Actividad *in vitro* de los principales fármacos antifúngicos frente a distintos hongos

Anfotericina B							
Fluconazol							
Itraconazol							
Voriconazol							
Posaconazol							
Isavuconazol							
Anidulafungina							
Caspofungina							
Micafungina							

Hongos dimorfos endémicos; *Cryptococcus neoformans*; Mucorales; *Aspergillus*; *Candida*; *Fusarium*; *Scedosporium*

continuación, se revisan los fármacos antifúngicos disponibles para el tratamiento de las micosis profundas e invasivas y se describen algunos de los nuevos medicamentos desarrollados.

Polienos

Los polienos son macrólidos con cadenas insaturadas con baja biodisponibilidad por vía digestiva y con baja solubilidad en agua, debido a su estructura anfífilica. Su principal mecanismo de acción se ejerce mediante la unión a los esteroides de la membrana fúngica, fundamentalmente al ergosterol. Esta unión genera la formación de canales por los que la célula fúngica pierde contenido citoplasmático, lo que conlleva un daño oxidativo y la muerte celular. Recientemente, se ha descrito un nuevo mecanismo de acción mediante el cual la anfotericina B (AmB) actúa como una esponja que extrae el ergosterol de la membrana, lo que provoca la inestabilidad de esta³². Estos fármacos fungicidas presentan uno de los espectros de actividad más amplios en comparación con otras formulaciones antifúngicas y fueron los primeros en el uso clínico. Solo tres moléculas existentes se emplean en el tratamiento de las micosis: la nistatina, la natamicina y la AmB. En el caso de las micosis sistémicas solo se utiliza AmB. Esta presenta una amplia actividad contra un gran número de levaduras y hongos filamentosos, y son pocas las especies fúngicas que muestran resistencia intrínseca o desarrollan resistencia secundaria.

La AmB es muy activa contra los géneros *Cryptococcus* y *Candida*. En diferentes estudios multicéntricos se observan bajas tasas de resistencia a este fármaco^{25,37} y la mayoría de las especies relevantes tienen porcentajes de sensibilidad del 100%. Sin embargo, algunos autores han señalado que *Nakaesomyces glabrata* (antigua *Candida glabrata*)⁶, *Candida lusitanae*, *Pichia kudriavzevii* (antigua *Candida krusei*) y *Candida tropicalis* pueden tener disminuida su sensibilidad a AmB. Algunos patógenos emergentes, como *Candida auris*, presentan tasas de resistencia entre el 10 y el 30%, y *Candida haemulonii* posee un alto grado de resistencia que apunta a que esta es de tipo intrínseca^{4,8,9}. Además, otras levaduras menos frecuentes, como el antiguo género *Trichosporon*, tienen porcentajes de resistencia adquirida que llegan a alcanzar el 50%²².

La AmB es un fármaco antifúngico que presenta buena actividad contra los hongos dimorfos y filamentosos del género *Aspergillus* y mucorales. En el caso de *Aspergillus*, el European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing – Subcommittee on Antifungal Susceptibility Testing (EUCAST-AFST) ha desarrollado nuevos puntos de corte clínicos y epidemiológicos (ECOFF) para AmB. Estos valores se han reducido en *Aspergillus fumigatus* y *Aspergillus niger* de 2 mg/L a 1 mg/L. Al considerar los valores altos de concentración mínima inhibitoria (CMI) observados contra *Aspergillus flavus*, *Aspergillus nidulans* y *Aspergillus terreus*, EUCAST-AFST no recomienda la AmB para el tratamiento de las infecciones causadas por estas especies².

La actividad contra otros hongos filamentosos como *Fusarium* y *Scedosporium* es muy heterogénea y varía según la especie y la cepa. *Scedosporium apiospermum* y *Lomentospora prolificans* son especies intrínsecamente resistentes a la AmB. Por otra parte, existen estudios de sensibilidad *in vitro* contra *Fusarium*, en los que este fármaco antifúngico ha presentado la mejor actividad de aquellos evaluados con valores medios de CMI de 0,7 mg/L⁵.

A pesar de su uso generalizado durante tantos años, pocas especies muestran resistencia intrínseca y/o adquirida. La resistencia intrínseca o primaria se ha observado en algunos hongos como *A. flavus*, *Aspergillus lentulus*, *Aspergillus ustus* y *A. terreus*. Esta parece deberse a un incremento en la producción y actividad de sus enzimas catalasa y superóxido dismutasa, que reducen el daño oxidativo que genera la AmB en la célula⁴¹. El mecanismo de resistencia más comúnmente descrito es el atribuido a la alteración en la síntesis del ergosterol de la membrana fúngica, debido a varias mutaciones en los genes que codifican enzimas relacionados con su síntesis, denominados *ERG*. Este mecanismo se ha descrito en levaduras y es menos común en hongos filamentosos. En *Candida albicans* la resistencia se debe a la doble pérdida de los genes *ERG3* y *ERG11* (que codifican las enzimas esteroles desaturasa C-5 y 14 α -desmetilasa, respectivamente)³⁶. En otras especies de *Candida*, la resistencia es debida a mutaciones en *ERG2* y *ERG6*, en el caso de *C. haemulonii* o *C. auris* las mutaciones se producen en múltiples genes como *ERG2*, *ERG3*, *ERG6* y *ERG11*. Las mutaciones en *ERG3* y *ERG11* confieren, además, resistencia cruzada a los azoles, lo que da lugar a aislamientos multirresistentes^{3,38}.

Análogos de pirimidina

La 5-fluorocitosina es un análogo fluorado del nucleósido citosina que interfiere con la síntesis de ADN y ARN del hongo. Debido a sus efectos adversos y a altas tasas de desarrollo de resistencias, su actividad y su uso en la práctica clínica se ha ido limitando. Se recomienda especialmente asociada a AmB para el tratamiento de la criptococosis meníngea.

Azoles

Los azoles son moléculas sintéticas con un anillo heterocíclico unido a una cadena alifática con un grupo fenilo. Según los átomos de nitrógeno que contiene el anillo azólico, existen dos familias: los imidazoles que poseen dos átomos de nitrógeno (clotrimazol, ketoconazol y miconazol) y los triazoles, con tres átomos (fluconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol e isavuconazol). Estos fármacos antifúngicos bloquean la síntesis del ergosterol al inhibir la enzima C14- α esteroles desmetilasa. La inhibición de la vía de síntesis de ergosterol produce una acumulación de esteroides tóxicos

que, junto a la reducción del ergosterol, rompen la integridad de la membrana celular e inhiben el crecimiento de la célula fúngica.

Los imidazoles tienen buena actividad contra levaduras, dermatofitos y hongos dimorfos endémicos. Presentan más toxicidad cuando son administrados por vía sistémica debido a su afinidad por algunas enzimas humanas, por lo que su uso queda restringido a la administración tópica en el tratamiento de la candidiasis vaginal o de la infección cutánea fúngica.

Los triazoles presentan más afinidad por las membranas de las células fúngicas y menos toxicidad. El fluconazol muestra muy buena actividad contra *Cryptococcus neoformans*, levaduras del género *Candida* y hongos patógenos primarios; sin embargo, es inactivo contra la mayor parte de hongos filamentosos. Hay que destacar que algunas levaduras como *N. glabrata* y *Meyerozyma guilliermondii* (antigua *Candida guilliermondii*) presentan valores de CMI elevados y que el fluconazol no tiene actividad contra *P. kudriavzevii* y *C. auris*^{3,4,9}, lo que supone un problema terapéutico de primer orden.

El itraconazol fue el primer azol disponible con actividad no solo contra levaduras, sino también contra *Aspergillus*, especialmente *A. fumigatus*. Sin embargo, algunas levaduras del género *Candida* resistentes a fluconazol presentan resistencia cruzada a itraconazol²⁹. El itraconazol tiene una actividad mínima contra *Fusarium* y los hongos mucorales, y se han descrito en los últimos años cepas de *Aspergillus* resistentes³⁹. Este hecho, junto a su baja biodisponibilidad, ha limitado su uso a pesar de la aparición reciente de un formato en tabletas gástricas que han mejorado su absorción.

Tanto el voriconazol como el posaconazol tienen un espectro de acción ampliado respecto a los dos triazoles anteriores. No obstante, aquellas levaduras resistentes al fluconazol, como *N. glabrata* o *P. kudriavzevii*, presentan valores altos de CMI de estos fármacos antifúngicos³⁴. Tanto uno como otro presentan actividad contra *Aspergillus*, incluidas aquellas especies resistentes a AmB, como *A. terreus*. Al igual que ha sucedido con AmB, EUCAST-AFST ha revisado recientemente los puntos de corte y ECOFF para los azoles y ha incluido una nueva categoría denominada área de incertidumbre técnica (ATU) que establece un intervalo de incertidumbre en el resultado del antifungigrama. Las CMI que están incluidas en ATU deben notificarse como de resistencia a voriconazol (ATU 2 mg/L para *A. fumigatus* y *A. nidulans*) y deben revisarse en el caso del posaconazol (ATU 0,25 mg/L para *A. fumigatus* y *A. terreus*)².

Con hongos como *Fusarium* y *Scedosporium*, la actividad de los triazoles depende de cada aislamiento clínico. En el caso del voriconazol, los valores CMI para especies de *Scedosporium* son más bajos que los de otros triazoles¹⁹ y, además, tiene muy baja actividad contra los mucorales. En algunos estudios su utilización se ha relacionado con un incremento de casos de mucormicosis¹⁸. Por el contrario, el posaconazol presenta una mayor actividad contra los mucorales, con valores CMI bajos¹⁰.

El isavuconazol es el último triazol comercializado hasta la fecha. Es activo contra la mayoría de las especies de *Candida*, así como contra *P. kudriavzevii* y *N. glabrata*¹⁵, y *Cryptococcus*¹¹. Sin embargo, su actividad es variable contra *C. auris*²⁴. Muestra buena actividad contra los hongos filamentosos, según estudios con diferentes cepas de *Aspergillus*, con valores de CMI que estaban en torno a 1 mg/L^{11,15}, similares a los observados para el voriconazol. En el caso de los mucorales, el isavuconazol es menos activo que el posaconazol²⁸.

El aumento del uso de los azoles ha llevado a una mayor frecuencia de aislamiento de especies intrínsecamente resistentes, como las crípticas de *Aspergillus* (*A. lentulus* y *A. ustus*) y especies de *Candida* como *C. auris*. Por otra parte, se han descrito mecanismos de resistencia adquirida por diferentes mutaciones en los genes que codifican la enzima sobre la que actúan los azoles (*ERG11* en levaduras y *cyp51* en hongos filamentosos). Una de las mutaciones más conocidas es TR₃₄/L98H, que confiere resistencia a más de un azol²⁶.

Otro mecanismo de resistencia que se ha descrito para las levaduras y, en menor medida, los hongos filamentosos, es el asociado con bombas de expulsión, basado en la sobreexpresión de genes que las regulan⁴.

Equinocandinas

Las equinocandinas son una clase de lipopéptidos semisintéticos cuyo mecanismo de acción es la inhibición de la enzima 1,3-β-D-glucano sintasa, responsable de la síntesis de 1,3-β-D-glucano, polisacárido esencial de la pared celular de muchos hongos. Esta inhibición debilita la pared celular, provoca una inestabilidad osmótica en la célula y su posterior muerte. Estos fármacos antifúngicos son fungicidas contra *Candida*; sin embargo, actúan como fungistáticos contra hongos filamentosos al inhibir el crecimiento en la terminación de las hifas¹⁴. En la actualidad, existen tres equinocandinas aprobadas para uso clínico: la caspofungina, la micafungina y la anidulafungina.

Las tres equinocandinas tienen un patrón similar de actividad antifúngica y son activas contra *Candida*, *N. glabrata* y *P. kudriavzevii*. Contra *Candida parapsilosis* y *M. guilliermondii* tienen una menor actividad *in vitro* (los valores de CMI son más elevados), aunque esta circunstancia no contraíndica su uso terapéutico⁴. El espectro de las equinocandinas no incluye a los hongos basidiomicetos como *Cryptococcus*, los hongos dimorfos endémicos, ni los mucorales debido a que su pared está compuesta por 1,6-β-D-glucano. Tampoco tienen actividad contra *Fusarium* o *Scedosporium*, por lo que no se recomienda su utilización en las infecciones por hongos de estos géneros¹³.

El desarrollo de resistencias se ha asociado con exposiciones a estos fármacos antifúngicos y se originan por mutaciones puntuales dentro de regiones conservadas de los genes *FKS1* y *FKS2*, que codifican subunidades de la enzima glucano sintasa. En general, las tasas de resistencia de *C. albicans* y otras especies siguen siendo bajas (1 a 3%). Sin embargo, en algunos estudios se han observado porcentajes de resistencia más elevados en *C. tropicalis*, *C. auris* y *N. glabrata*, llegando al 15% en esta última especie e incluso describiéndose cepas multirresistentes con resistencia a azoles, candinas y, en algunos casos, a polienos⁴. Los aislamientos de *C. parapsilosis*, resistentes de manera intrínseca, tienen valores de CMI más altos debido a un polimorfismo en el gen *FKS1*²¹. La resistencia adquirida a las equinocandinas en *Aspergillus* es rara al no estar generalizado el uso de estos fármacos antifúngicos para tratar las micosis causadas por este género. No obstante, el aumento de aislamientos de *Aspergillus* resistentes a los azoles ha hecho que las equinocandinas se utilicen más frecuentemente como terapia alternativa y ya se han descrito mutaciones en el gen *FKS1* en *A. fumigatus*¹⁶.

Estudios *in vitro* de sinergia

La respuesta al tratamiento antifúngico puede verse afectada por los mecanismos de resistencia ya mencionados. Por ello se han planteado nuevas estrategias entre las que se encuentra la combinación de distintos fármacos antifúngicos, que puede proporcionar una mejora potencial en la actividad de los fármacos y en los resultados clínicos.

En el momento actual las guías clínicas solo recomiendan la combinación de AmB y 5-fluorocitosina para el tratamiento de la meningitis por *C. neoformans*²⁷. Sin embargo, diferentes publicaciones indican que puede existir sinergia *in vitro* entre azoles y equinocandinas, como voriconazol y anidulafungina, contra *A. fumigatus*⁷ o cepas resistentes de *N. glabrata*¹². Se han descrito resultados similares en la asociación del posaconazol o el itraconazol con la anidulafungina. Algunos estudios han confirmado que el isavuconazol muestra sinergia *in vitro* con la micafungina

contra *A. flavus*, *A. terreus* o *Cunninghamella bertholletiae*¹⁷, y con la anidulafungina contra los aislamientos de *A. fumigatus* sensibles o resistentes a azoles. La combinación de AmB con equinocandinas también ha mostrado sinergia, incluso contra cepas de *S. apiospermum*⁴³. Sin embargo, se ha descrito indiferencia en la asociación, e incluso antagonismo, contra distintos tipos de hongos, con la combinación *in vitro* de AmB y azoles¹⁷.

Si bien existen múltiples trabajos con estudios *in vitro* que podrían avalar la combinación de fármacos antifúngicos, la heterogeneidad de los resultados y la falta de grandes ensayos clínicos con claros efectos beneficiosos impiden emitir recomendaciones sobre su uso.

Nuevos fármacos antifúngicos

Otra estrategia para el tratamiento de especies resistentes se basa en el desarrollo de nuevos fármacos antifúngicos. Entre los mejor posicionados hasta el momento se encuentran aquellos que utilizan como diana la pared fúngica, como es el caso de la rezafungina, una nueva equinocandina con el mismo mecanismo de acción que estas. La rezafungina muestra *in vitro* una potencia mejorada, con valores de CMI más bajos contra diferentes especies de *Aspergillus* y una gran actividad contra *C. auris*³⁵. Sin embargo, su mayor ventaja radica en su farmacocinética, con una vida media muy prolongada que permite su utilización en intervalos de dosificación semanales²⁰. Esta característica hace que su indicación vaya especialmente dirigida a la profilaxis de las micosis por *Candida*, *Aspergillus* y *Pneumocystis jirovecii* en pacientes receptores de trasplante de médula ósea.

Otro fármaco en desarrollo es ibrexafungerp, que también actúa sobre la síntesis del 1,3-β-D-glucano de la pared celular a través de la inhibición de la glucano sintasa, aunque extiende su espectro a los hongos resistentes a las equinocandinas. Algunos estudios *in vitro* han descrito actividad fungistática contra *Aspergillus*, incluidas cepas resistentes a azoles²³. Es un compuesto altamente biodisponible y puede administrarse de forma oral o intravenosa.

El fosmanogepix, por el contrario, inaugura una nueva familia de fármacos antifúngicos. Actúa sobre el crecimiento de la célula fúngica y presenta una mínima afinidad por las proteínas humanas. Inhibe la enzima Gwt1, responsable de la síntesis del glicosilfosfatidilinositol que sirve de anclaje de muchas manoproteínas a la pared celular. Estas manoproteínas tienen diversas funciones como la señalización, la adhesión celular, el metabolismo de la pared celular y la respuesta inmunitaria. Tiene actividad contra levaduras y hongos miceliares incluidos *Aspergillus*, *Fusarium* y hongos dematiáceos. Diversos estudios muestran que este nuevo fármaco antifúngico tiene una gran actividad contra aislamientos de *Aspergillus* resistentes a triazoles y polienos, exhibiendo valores de CMI inferiores a 0,006 mg/L. En comparación con los fármacos antifúngicos habituales de uso clínico, ha mostrado una mayor eficacia y tasa de supervivencia en modelos murinos con aspergilosis pulmonar. También tiene actividad contra levaduras del género *Candida* resistentes a azoles y equinocandinas, excepto *P. kudriavzevii*^{1,42}.

Por último, olorofim es otra molécula con una nueva diana. Pertenece a la familia de las orotomidas, que inhiben la síntesis de dihidroorotato deshidrogenasa, enzima de la ruta de la síntesis de pirimidinas, cruciales para la síntesis de ADN y ARN. Aunque esta enzima está presente en mamíferos, este fármaco es mucho más potente contra las células fúngicas. Olorofim ha mostrado gran actividad *in vitro* contra *Aspergillus*, con valores de CMI de 0,002 a 0,063 mg/L, incluyendo *A. fumigatus* (resistentes y sensibles a azoles), *A. terreus* y *A. nidulans*. Un aspecto interesante es su actividad contra hongos filamentosos multiresistentes como *L. prolificans*, con valores de CMI de 0,032 a 0,5 mg/L. Sin embargo, es inactivo contra los mucorales y *Candida*. La *Food and Drug Administration*

(FDA) de EE. UU. ha aprobado su uso para el tratamiento de la aspergilosis e infecciones por *L. prolificans*^{31,40}.

Conclusión

Existen pocas familias de fármacos antifúngicos disponibles y cada vez se describen más mecanismos de resistencia entre los hongos, tanto primaria como adquirida. Sin embargo, están en desarrollo nuevos medicamentos que mejoran el espectro y la farmacocinética. Los fármacos antifúngicos con un espectro más amplio son la AmB y, probablemente, el isavuconazol.

Financiación

La publicación de este artículo ha sido financiada por Gilead. Gilead no ha intervenido o influenciado en el contenido del mismo.

Conflicto de intereses

Inmaculada Quiles-Melero ha recibido ayudas de Gilead y Pfizer para asistencia a congresos. Julio García-Rodríguez ha recibido ayudas de Gilead para asistencia a congresos y ha participado como ponente en diferentes webinars organizados por Gilead, MSD y Pfizer.

Bibliografía

- Alkhazraji S, Gebremariam T, Alqarihi A, Gu Y, Mamouei Z, Singh S, et al. Fosmanogepix (APX001) is effective in the treatment of immunocompromised mice infected with invasive pulmonary scedosporiosis or disseminated fusariosis. *Antimicrob Agents Chemother.* 2020;64:e01735–1819.
- Arendrup MC, Friberg N, Mares M, Kahlmeter G, Meletiadis J, Guinea J, et al. How to interpret MICs of antifungal compounds according to the revised clinical breakpoints v. 10.0 European committee on antimicrobial susceptibility testing (EUCAST). *Clin Microbiol Infect.* 2020;26:1464–72.
- Arendrup MC, Patterson TF. Multidrug-Resistant *Candida*: Epidemiology, molecular mechanisms, and treatment. *J Infect Dis.* 2017;216:S445–51.
- Arendrup MC. *Candida* and candidaemia. Susceptibility and epidemiology. *Dan Med J.* 2013;60:B4698.
- Bansal Y, Singla N, Kaistha N, Sood S, Chander J. Molecular identification of *Fusarium* species complex isolated from clinical samples and its antifungal susceptibility patterns. *Curr Med Myco.* 2019;5:43–9.
- Borman AM, Johnson EM. Name changes for fungi of medical importance, 2018–2019. *J Clin Microbiol.* 2020;59:e01811–1820.
- Buil JB, Brüggemann RJM, Bedin Denardi L, Melchers WJG, Verweij PE. In vitro interaction of isavuconazole and anidulafungin against azole-susceptible and azole-resistant *Aspergillus fumigatus* isolates. *J Antimicrob Chemother.* 2020;75:2582–6.
- Cho EJ, Shin JH, Kim SH, Kim HK, Park JS, Sung H, et al. Emergence of multiple resistance profiles involving azoles, echinocandins and amphotericin B in *Candida glabrata* isolates from a neutropenia patient with prolonged fungaemia. *J Antimicrob Chemother.* 2015;70:1268–70.
- Colombo AL, De Almeida JN, Guinea J. Emerging multidrug-resistant *Candida* species. *Curr Opin Infect Dis.* 2017;30:528–38.
- Cuenca-Estrella M, Gómez-López A, Mellado E, Buitrago MJ, Monzon A, Rodríguez-Tudela JL. Head-to-head comparison of the activities of currently available antifungal agents against 3,378 Spanish clinical isolates of yeasts and filamentous fungi. *Antimicrob Agents Chemother.* 2006;50:917–9.
- Datta K, Rhee P, Byrnes E, García-Effron G, Perlin DS, Staab JF, et al. Isavuconazole activity against *Aspergillus lentulus*, *Neosartorya udagawae* and *Cryptococcus gattii*, emerging fungal pathogens with reduced azole susceptibility. *J Clin Microbiol.* 2013;51:3090–3.
- Denardi LB, Keller JT, Oliveira V, Mario DAN, Santurio JM, Alves SH. Activity of combined antifungal agents against Multidrug-Resistant *Candida glabrata* strains. *Mycopathologia.* 2017;182:819–28.
- Diekema DJ, Messer SA, Hollis RJ, Jones RN, Pfaller MA. Activities of caspofungin, itraconazole, posaconazole, ravuconazole, voriconazole, and amphotericin B against 448 recent clinical isolates of filamentous fungi. *J Clin Microbiol.* 2003;41:3623–6.
- Espinel-Ingroff A. Comparison of in vitro activities of the new triazole Sch56592 and the echinocandins mk-0991 (I-743,872) and ly303366 against opportunistic filamentous and dimorphic fungi and yeasts. *J Clin Microbiol.* 1998;36:2950–6.
- Guinea J, Peláez T, Recio S, Torres-Narbona M, Bouza E. In vitro antifungal activities of isavuconazole (BAL4815), voriconazole, and luconazole against 1007 isolates of zygomycete *Candida*, *Aspergillus*, *Fusarium* and *Scedosporium* species. *Antimicrob Agents Chemother.* 2008;52:1396–400.

16. Hori Y, Shibuya K. Role of FKS Gene in the susceptibility of pathogenic fungi to echinocandins. *Med Mycol J*. 2018;59:31–40.
17. Katragkou A, McCarthy M, Meletiadis J, Petraitis V, Moradi PW, Strauss GE, et al. In vitro combination of isavuconazole with micafungin or amphotericin B deoxycholate against medically important molds. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014;58:6934–7.
18. Kontoyiannis DP, Marr KA, Park BJ, Alexander BD, Anaissie EJ, Walsh TJ, et al. Prospective surveillance for invasive fungal infections in hematopoietic stem cell transplant recipients, 2001–2006: overview of the Transplant-Associated Infection Surveillance Network (TRANSNET) Database. *Clin Infect Dis*. 2010;50:1091–100.
19. Lackner M, De Hoog GS, Verweij PE, Najafzadeh MJ, Curfs-Breuker I, Klaassen CH, et al. Species-specific antifungal susceptibility patterns of *Scedosporium* and *Pseudallescheria* species. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012;56:2635–42.
20. Lepak A, Zhao M, Andes DR. Pharmacodynamic evaluation of rezafungin (CD101) against *Candida auris* in the neutropenic mouse invasive candidiasis model. *Antimicrob Agents Chemother*. 2018;62:e01572.
21. Martí-Carrizosa M, Sánchez-Reus F, March F, Cantón E, Coll P. Implication of *Candida parapsilosis* FKS1 and FKS2 mutations in reduced echinocandin susceptibility. *Antimicrob Agents Chemother*. 2015;59:3570–3.
22. Montoya AM, Sánchez González A, Palma-Nicolás JP, Gómez-Treviño A, González JG, González GM. Genotyping, extracellular compounds, and antifungal susceptibility testing of *Trichosporon asahii* isolated from Mexican patients. *Med Mycol*. 2015;53:505–11.
23. Nunnally NS, Etienne KA, Angulo D, Lockhart SR, Berkow EL. In Vitro activity of Ibrexafungerp, a novel glucan synthase inhibitor against *Candida glabrata* isolates with FKS mutations. *Antimicrob Agents Chemother*. 2019;63:e01692–1719.
24. Osei Sekyere J. *Candida auris*: A systematic review and meta-analysis of current updates on an emerging multidrug-resistant pathogen. *Microbiology open*. 2018;7:e00578. Erratum in 2019, 8, e00901.
25. Pemán J, Cantón E, Quindós G, Eraso E, Alcoba J, Guinea J, et al. Epidemiology, species distribution and in vitro antifungal susceptibility of fungaemia in a Spanish multicentre prospective survey. *J Antimicrob Chemother*. 2012;67:1181–7.
26. Pérez-Cantero A, López-Fernández L, Guarro-Artigas J, Capilla J. Azole resistance mechanisms in *Aspergillus*: Update and recent advances. *Int J Antimicrob Agents*. 2020;55:105807.
27. Perfect JR, Dismukes WE, Dromer F, Goldman DL, Graybill JR, Hamill RJ, et al. Clinical practice guidelines for the management of cryptococcal disease: 2010 update by the infectious diseases society of America. *Clin Infect Dis*. 2010;50:291–322.
28. Perkhofor S, Lechner V, Lass-Flörl C, European Committee on Antimicrobial Susceptibility Test. In vitro activity of isavuconazole against *Aspergillus* species and zygomycetes according to the methodology of the European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. *Antimicrob Agents Chemother*. 2009;53:1645–7.
29. Pfaller MA, Messer SA, Hollis RJ, Jones RN. In vitro activities of posaconazole (Sch 56592) compared with those of itraconazole and fluconazole against 3,685 clinical isolates of *Candida* spp. and *Cryptococcus neoformans*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2001;45:2862–4.
30. Pianalto KM, Alspaugh JA. New horizons antifungal therapy. *J Fungi*. 2016;2:1–24.
31. Rivero-Mendez O, Cuenca-Estrella M, Alastruey-Izquierdo A. In vitro activity of olorofim (F901318) against clinical isolates of cryptic species of by EUCAST and CLSI methodologies. *J Antimicrob Chemother*. 2019;74:1586–90.
32. Robbins N, Wright GD, Cowen LE. Antifungal drugs: The current armamentarium and development of new agents. *Microbiol Spectr*. 2016;4.
33. Rodríguez-Tudela JL, Alastruey-Izquierdo A, Gago S, Cuenca-Estrella M, León C, Miro JM, et al. Burden of serious fungal infections in Spain. *Clin Microbiol Infect*. 2015;21:183–9.
34. Sabatelli F, Patel R, Mann PA, Mendrick CA, Norris CC, Hare R, et al. In vitro activities of posaconazole, fluconazole, itraconazole, voriconazole, and amphotericin B against a large collection of clinically important molds and yeasts. *Antimicrob Agents Chemother*. 2006;50:2009–15.
35. Sandison T, Ong V, Lee J, Thye D. Safety and pharmacokinetics of CD101 IV, a novel echinocandin, in healthy adults. *Antimicrob Agents Chemother*. 2017;61:e01627–1716.
36. Sanglard D, Ischer F, Parkinson T, Falconer D, Bille J. *Candida albicans* mutations in the ergosterol biosynthetic pathway and resistance to several antifungal agents. *Antimicrob Agents Chemother*. 2003;47:2404–12.
37. Schmalreck AF, Haase G, Blum G, Lass-Flörl C, Fegeler W, Becker K, et al. Species and susceptibility distribution of 1062 clinical yeast isolates to azoles, echinocandins, flucytosine and amphotericin B from a multicentre study. *Mycoses*. 2012;55:124–37.
38. Silva LN, Oliveira SS, Magalhães LB, Andrade Neto VV, Torres-Santos EC, Carvalho MD, et al. Unmasking the amphotericin B resistance mechanisms in *Candida haemulonii* species complex. *ACS Infect Dis*. 2020;6:1273–82.
39. Snelders E, Van der Lee HA, Kuijpers J, Rijs AJ, Varga J, Samson RA, et al. Emergence of azole resistance in *Aspergillus fumigatus* and spread of a single resistance mechanism. *PLoS Med*. 2008;5:e219.
40. Van Daele R, Spriet I, Wauters J, Maertens J, Mercier T, Van Hecke S, et al. Antifungal drugs: What brings the future? *Med Mycol*. 2019;57:S328–43.
41. Van Der Linden JW, Warris A, Verweij PE. *Aspergillus* species intrinsically resistant to antifungal agents. *Med Mycol*. 2011;49:S82–9.
42. Viriyakosol S, Kapoor M, Okamoto S. APX001 and other Gwt1 inhibitor prodrugs are effective in experimental *Coccidioides immitis* pneumonia. *Antimicrob Agents Chemother*. 2019;63:1715–8.
43. Yustes C, Guarro J. In vitro synergistic interaction between amphotericin B and micafungin against *Scedosporium* spp. *Antimicrob Agents Chemother*. 2005;49:3498–500.