

## Modalidades de tratamiento de la aspergilosis invasora

Guillermo Quindós  
Javier Pemán

La aspergilosis invasora presenta dos importantes problemas que ensombrecen tanto su tratamiento como su pronóstico. Por un lado, su gran dificultad diagnóstica y, por otro, la mortalidad elevada que se observa a pesar del tratamiento correcto una vez realizado el diagnóstico. Debido a esta alta mortalidad, es de vital importancia realizar una terapia lo más temprana posible de la enfermedad. La profilaxis antifúngica, la terapia anticipada (*preemptive therapy*) y el tratamiento empírico, constituyen las alternativas del tratamiento antifúngico adelantado, en oposición al clásico tratamiento dirigido (Figura).

Para poder aplicar correctamente estas modalidades terapéuticas es preciso adecuar el tratamiento según una correcta estratificación de los pacientes en función del riesgo que posean de sufrir una aspergilosis invasora. Prentice *et al.* [1] han propuesto clasificar a los pacientes con enfermedades hematológicas en tres grupos diferentes en función del riesgo de contraer una micosis invasora: pacientes de riesgo bajo, de riesgo intermedio y de riesgo elevado. Los pacientes con linfoma o los receptores de un trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos serían enfermos de riesgo bajo; de riesgo intermedio serían los enfermos con mayor edad, con catéter venoso central, con leucemia mieloide aguda o los receptores de un trasplante alogénico emparentado de médula ósea; por último, en el grupo de riesgo elevado se incluirían los pacientes con neutropenia profunda ( $< 100$  neutrófilos/ $\text{mm}^3$  durante más de tres semanas) o prolongada (500 neutrófilos/ $\text{mm}^3$  durante más de cinco semanas), con enfer-

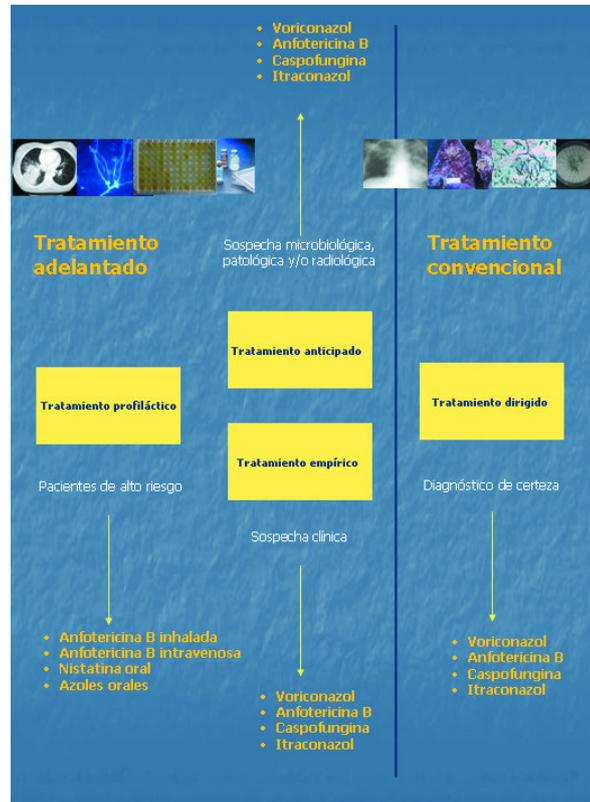


Figura. Modalidades de tratamiento de la aspergilosis invasora.

medad injerto contra huésped, tratados con corticoides o con quimioterapia a dosis altas. En el grupo de pacientes de riesgo alto podrían incluirse también los receptores de un trasplante de pulmón o los de trasplante hepático que desarrollan una insuficiencia renal y necesitan hemodiálisis, los sometidos a un nuevo trasplante o los pacientes que requieren reintervenciones en las primeras semanas. Sin embargo, hay muchos pacientes inmunodeprimidos en los que es difícil realizar una clasificación porque no existen estudios fiables sobre los potenciales factores de riesgo que presentan.

### Tratamiento profiláctico

Este tratamiento preventivo se instaure para evitar la adquisición de una infección por *Aspergillus*. La profilaxis antifúngica es necesaria en los pacientes con riesgo elevado y en los pacientes con riesgo intermedio, y debe sopesarse su empleo en cada caso particular. El tratamiento se administra durante el período definido de tiempo en el que se considera que el riesgo de padecer una aspergilosis invasora es más elevado. La población a la que se dirige esta terapia preventiva puede ser amplia, como es el caso de los receptores de médula ósea o de pulmón, o por el contrario reducida, como es el caso de los receptores de hígado sometidos a hemodiálisis, donde se ha demostrado una incidencia elevada de aspergilosis invasora.

El éxito de un tratamiento profiláctico requiere que la prevalencia de la aspergilosis invasora sea frecuente en dicha población y de la posibilidad de disponer de fármacos poco tóxicos, a ser posible de administración oral y con un espectro de actividad muy amplio que cubra la mayor parte de las especies implicadas de *Aspergillus*. Sin embargo, hay que tener en cuenta que la profilaxis siempre implica tratar con un fármaco no exento de toxicidad, potencial o conocida, a un número importante de pacientes que probablemente nunca adquirirán una aspergilosis y además comporta el riesgo de seleccionar a hongos resistentes.

### Tratamiento empírico

El tratamiento antifúngico empírico intenta prevenir la aparición de la aspergilosis invasora en pacientes que ya están colonizados. Es necesario identificar previamente determinadas situaciones clínicas en las que la probabilidad de aspergilosis sea considerablemente elevada, como puede ser el caso de los

pacientes con neoplasias hematológicas en la fase de neutropenia profunda y fiebre que no remite tras cinco días de tratamiento antibacteriano de amplio espectro. En estos pacientes, en función de la duración de la neutropenia y de su enfermedad de base, se ha demostrado que la probabilidad de aparición de una micosis invasora puede llegar al 40% [2].

### Tratamiento anticipado

El tratamiento antifúngico anticipado se emplearía ante la evidencia microbiológica de aspergilosis invasora cuando el paciente no presenta aún sintomatología. Su objetivo es intentar prevenir la infección profunda por *Aspergillus*. En los pacientes considerados de riesgo intermedio o de riesgo bajo sería más adecuado realizar una terapia anticipada que un tratamiento antifúngico preventivo. Esta aproximación terapéutica requiere disponer de pruebas diagnósticas que detecten la presencia de infección de una forma temprana, antes de que se desarrolle la enfermedad. En este caso, el tratamiento antifúngico sólo se administraría a aquel grupo de pacientes en los que las pruebas diagnósticas presuntivas de aspergilosis fueran positivas y la duración del mismo debería estar en función del tiempo que tarden en hacerse negativas. El número de pacientes tratados con terapia anticipada es menor y la duración del tratamiento más reducida que cuando se utiliza una profilaxis antifúngica.

Entre las pruebas diagnósticas que pueden apoyar la realización de un tratamiento anticipado destacan la utilización del diagnóstico de imagen y la detección de antígenos de *Aspergillus* en el suero u otros fluidos del paciente. La tomografía computarizada de alta definición ha demostrado ser más eficaz en el diagnóstico temprano de la aspergilosis pulmonar que las técnicas radiológicas convencionales. La observación del denominado "signo del halo" o de la

“media luna”, expresión de la hemorragia y la necrosis producidas por la invasión fúngica de los vasos sanguíneos del pulmón, parece ser un buen indicador de infección fúngica [2]. La detección de galactomanano es un recurso de laboratorio importante para realizar un diagnóstico más temprano de la aspergilosis y la detección de ácidos nucleicos mediante reacción en cadena de la polimerasa es otra prometedora herramienta diagnóstica [3].

#### Tratamiento dirigido

El tratamiento antifúngico dirigido se realiza cuando se ha establecido un diagnóstico de certeza de aspergilosis invasora y para que sea una alternativa aceptable, las probabilidades de éxito terapéutico, una vez realizado el diagnóstico, deben ser elevadas. Hasta el momento, este no ha sido el caso de la aspergilosis invasora, ya que un retraso en el comienzo de la terapia con anfotericina B se relaciona con una elevada mortalidad. Sin embargo, la aparición de fármacos antifúngicos más seguros y eficaces, como voriconazol o caspofungina (o en un futuro cercano de anidulafungina, micafungina, posaconazol y ravuconazol), va a proporcionar mayores esperanzas de éxito terapéutico. Este optimismo se basa en varios estudios recientes, como el de Herbrecht *et al.* [4] o el de Denning *et al.* [5], que valoran de manera positiva la utilidad del voriconazol en el tratamiento inicial de la aspergilosis invasora. Además, la caspofungina ha sido aprobada para el tratamiento de la aspergilosis invasora en aquellos pacientes que no han respondido al tratamiento con anfotericina B o que no lo toleran.

Con independencia del antifúngico elegido, la duración óptima del tratamiento dirigido es desconocida, pero debe estar guiada por la evolución clínica y valorarse en función de la extensión de la enfermedad, de la respuesta al tratamiento y del estado

inmunitario del paciente. Una secuencia terapéutica racional sería comenzar con anfotericina B o voriconazol intravenosos hasta la desaparición de la sintomatología y los signos radiológicos o la estabilización de la progresión de la enfermedad y, a continuación, mantener durante un período de tiempo prolongado (de varios meses) una terapia oral con voriconazol o itraconazol para eliminar los micro focos infecciosos potenciales que no hayan sido eliminados con la terapia inicial [2].

#### Referencias

1. Prentice HG, Kibbler CC, Prentice AG. Towards a targeted, risk-based antifungal strategy in neutropenic patients. *Br J Haematol* 2000; 110: 273-284.
2. Lumbreras C, Gavaldà J. Aspergilosis invasora: manifestaciones clínicas y tratamiento. *Rev Iberoam Micol* 2003; 20: 79-89.
3. del Palacio A, Cuétara MS, Pontón J. El diagnóstico de laboratorio de la aspergilosis invasora. *Rev Iberoam Micol* 2003; 20: 90-98.
4. Herbrecht R, Denning DW, Patterson TF, *et al.* Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. *N Engl J Med* 2002; 347: 408-415.
5. Denning DW, Ribaud P, Milpied N, *et al.* Efficacy and safety of voriconazole in the treatment of acute invasive aspergillosis. *Clin Infect Dis* 2002; 34: 563-571.