

## Tratamiento dirigido de la aspergilosis invasora

**Amalia del Palacio**  
**M<sup>a</sup> Soledad Cuétara**  
**Carmen Pazos**

El pronóstico del tratamiento de la aspergilosis invasora se ve influenciado por el diagnóstico precoz, forma clínica a tratar y resolución de los factores de riesgo. Así, en pacientes neutropénicos se ha observado que la mortalidad atribuible a la aspergilosis invasora era del 90% cuando la infección se diagnosticaba y trataba más de diez días después de la aparición del primer signo clínico y radiológico, pero descendía al 40% cuando el tratamiento era instaurado tempranamente [1]. También influye la forma clínica a tratar, de modo que si bien la forma cutánea primitiva y la sinusal son las de mejor pronóstico, la tasa de mortalidad en traqueobronquitis es del 25-30% y en las formas diseminadas supera al 80% a pesar del tratamiento [2]. En pacientes con aspergilosis invasora pulmonar el desarrollo de insuficiencia respiratoria constituye un factor independiente *per se* de mal pronóstico [3,4]. Así mismo, la aspergilosis invasora del sistema nervioso central con las formas diseminadas, son las que tienen un pronóstico más ominoso [2,5,6]. También ha sido mantenido que la especie de *Aspergillus* podría ser un factor importante puesto que las infecciones debidas a *Aspergillus terreus* y *Aspergillus flavus*, especies aparentemente resistentes *in vitro* a la anfotericina B, tienen peor pronóstico cuando son tratados con este antifúngico.

El tratamiento de la aspergilosis invasora parte desde la resolución, en lo posible, de la enfermedad de base (disminuir la inmunosupresión, normalizar la cifra o función de los neutrófilos etc) y de la ins-

tauración de un tratamiento médico y quirúrgico. Éste último, solo es posible cuando el estado general del enfermo lo permita y la lesión sea accesible (piel, senos paranasales, hueso, prótesis valvular, lesión pulmonar focal) o asiente cerca de mediastino o grandes vasos, ya que constituye en sí misma indicación quirúrgica por el riesgo de producir hemoptisis fulminante.

La terapia antifúngica adelantada de la aspergilosis invasora, es posible cuando se dispone de marcadores diagnósticos como por ejemplo la detección positiva de galactomanano o signos sugerentes en la tomografía axial computarizada helicoidal ([nivel de evidencia BIII](#)) (Tablas 1 y 2).

**Tabla 1. Categorías con la fuerza de recomendación y calidad de evidencia para la recomendación de uso de la terapia antifúngica**

Categoría	Definición
A	Buena evidencia para apoyar una recomendación a favor del uso
B	Moderada evidencia para apoyar una recomendación a favor del uso
C	Pobre evidencia para una recomendación a favor o en contra del uso
D	Moderada evidencia para apoyar una recomendación en contra del uso
E	Buena evidencia para apoyar una recomendación en contra del uso
Grado	Definición
I	Evidencia basada en al menos un ensayo controlado aleatorizado apropiadamente
II	Evidencia basada en al menos un ensayo clínico bien diseñado sin aleatorización, de estudios de cohortes o casos-control (preferiblemente de más de un centro), de múltiples series temporales o muy evidentes resultados de estudios no controlados
III	Evidencia basada en opiniones de autoridades prestigiosas a su vez basadas en la experiencia clínica, estudios descriptivos, o documentos elaborados por comités de expertos

Además, hay que resaltar que la duración óptima del tratamiento médico, independientemente del tipo de antifúngico que se utilice es desconocida y depende de la extensión y localización de la infección, estado inmune del enfermo y respuesta clínica. El tratamiento antifúngico debe empezar con una formulación intravenosa mientras que la terapia de consolidación requiere tratamiento oral (Tabla 2).

**Tabla 2. Tratamiento sistémico de la aspergilosis invasora**

**Terapia de inducción**

Administración	Intravenosa
Tiempo	Hasta la desaparición de signos, síntomas y factores predisponentes
Antifúngico	
De elección	Alternativa
• Voriconazol	• Antifúngico de elección
o	+ Caspofungina
• Anfotericina B	• Itraconazol

**Terapia de consolidación**

Administración	oral
Tiempo	≥ 3 - 6 meses
Antifúngico	
De elección	Alternativa
• Voriconazol	• Itraconazol

El voriconazol es un nuevo triazol de segunda generación que tiene una demostrada actividad fungicida y fungiestática frente *Aspergillus*, por su actuación no sólo sobre la 14 $\alpha$  lanosterol demetilasa sino también sobre la 24 metilen dehidrolanosterol [7].

Hay un grado bueno de evidencia (nivel de evidencia A I) para recomendar como antifúngico de primera elección al voriconazol, puesto que dos estudios, uno abierto [8] y otro randomizado abierto comparativo frente a anfotericina B [9], han demostrado la superioridad del voriconazol para tratar la aspergilosis invasora, con una mayor proporción de respuestas favorables (53% frente a 32%) y una mayor supervivencia (71% frente a 58%).

Un reciente estudio retrospectivo [10] muestra que cuando el agente etiológico de la aspergilosis invasora es *Aspergillus terreus*, en un grupo de 87 pacientes con aspergilosis invasora probada (47%) y aspergilosis invasora probable (53%) la mortalidad es significativamente menor en los enfermos tratados con voriconazol que en los tratados con anfotericina B (50% frente al 72%, retrospectivamente).

Las osteomielitis y la afectación del sistema nervioso central por *Aspergillus* tienen un mal pronóstico [11,12], si bien los resultados clínicos acumulados con voriconazol son algo más alentadores, quizás debido a sus características farmacocinéticas.

Una ventaja distintiva del voriconazol es que tiene una formulación intravenosa y otra oral (Tabla 3).

Tabla 3. Voriconazol

Posología de inducción (i.v.) adultos y niños		
	Dosis de carga (1 <sup>er</sup> día)	Dosis de mantenimiento (2 <sup>o</sup> día en adelante)
	6 mg/kg/12 h	4 mg/kg/12 h
Posología de consolidación (oral)		
	Dosis de carga (1 <sup>er</sup> día)	Dosis de mantenimiento (2 <sup>o</sup> día en adelante)
≥ 40 Kg	400 mg/12 h	200 mg/12 h
< 40 Kg	200mg/12 h	100 mg/12 h
Niños de 2 a 12 años	6 mg/kg/12 h	4 mg/kg/12 h

©2003 Revista Iberoamericana de Micología

Los efectos adversos más frecuentes son las alteraciones visuales transitorias (visión borrosa, percepción del color y del brillo anormales) (23% de los pacientes), erupciones cutáneas (7,5%), alteraciones gastrointestinales (6,5%), cefalea 5% y fotofobia (3%) [13]. En ensayos clínicos, aproximadamente el 13% de los pacientes experimentaron anomalías de las transaminasas clínicamente significativas, pero solamente en un 3% fue necesario suspender la administración del fármaco, siendo importante que las concentraciones plasmáticas de voriconazol no guardan relación significativa con la toxicidad hepática [14].

Deben considerarse las posibles interacciones farmacológicas del voriconazol como inhibidor del metabolismo del citocromo P-450 (Tabla 4) y la inconveniencia de su utilización intravenosa en enfermos con un aclaramiento de creatinina inferior a 10 ml/min.

Tabla 4. Interacciones de voriconazol con otros fármacos

<b>Están contraindicados con el voriconazol los agentes siguientes:</b>		
Carbamazepina Fenobarbital	Quinidina Cisaprida	Rifampicina Sirolimus
		Pimozida Alcaloides ergotamínicos
<b>Se pueden administrar con voriconazol sin ajuste de dosis ni monitorización los agentes siguientes:</b>		
Cimetidina Indinavir	Ranitidina Micofenolato	Prednisolona Macrólidos
		Digoxina

**Tabla 4. Interacciones de voriconazol con otros fármacos (cont.)**

**Puede precisarse un ajuste de la dosis del voriconazol y/o monitorizar los niveles o los efectos de los fármacos siguientes cuando se administran de forma concomitante:**

Agente	Ajuste de dosis	Monitorización
Fenitoína*	La dosis de mantenimiento de voriconazol se debe aumentar como sigue: de 4 mg/kg a 5 mg/kg, IV; de 200 mg a 400 mg <sup>†</sup> o de 100 mg a 200 mg <sup>‡</sup> oral	Niveles plasmáticos de fenitoína
Rifabutina*	La dosis de voriconazol se debe aumentar como sigue: de 4 mg/kg a 5 mg/kg, IV; de 200 mg a 350 mg <sup>†</sup> o de 100 mg a 200 mg <sup>‡</sup> oral	Hemograma completo y efectos adversos de rifabutina (p.ej uveítis)

\* debe evitarse el uso concomitante de voriconazol a menos que el beneficio supere al riesgo

<sup>†</sup> Pacientes con  $\geq 40$  kg

<sup>‡</sup> Pacientes con  $< 40$  kg

**Tabla 4. Interacciones de voriconazol con otros fármacos (cont.)**

**Puede precisarse un ajuste de la dosis y/o monitorización de los siguientes agentes cuando se administran de forma concomitante con voriconazol:**

Agente	Ajuste de dosis	Monitorización
Benzodiazepinas	Valorar la reducción	NO
Alcaloides de la vinca	NO	Toxicidad farmacológica
Tacrolimus	Reducir según niveles	Niveles de tacrolimus
Ciclosporina	Reducir a la mitad	Niveles de ciclosporina
Omeprazol	Reducir a la mitad	NO
Estatinas	Valorar la reducción	Toxicidad farmacológica
Warfarina	NO	Tiempo de protrombina
Sulfonilureas	NO	Glucemia
ITINN**	NO	Toxicidad farmacológica o pérdida de eficacia
Inhibidores de la proteasa del VIH***	NO	Toxicidad farmacológica o pérdida de la eficacia

\*\* Efavirenz, nevirapina y delavirdina

\*\*\* Distintos de indinavir

A pesar de sus efectos tóxicos la anfotericina B deoxicolato ha sido durante cinco décadas el tratamiento de elección de la aspergilosis invasora [15] (nivel de evidencia B III). Su gran toxicidad ha dado lugar a la introducción de derivados lipídicos (nivel de evidencia A II) como la anfotericina B liposomal, el complejo lipídico y la dispersión coloidal. Estos agentes son al menos tan activos como la anfotericina B convencional pero tienen mejor tolerancia (Tabla 5).

©2003 Revista Iberoamericana de Micología

**Tabla 5. Posología y vías de administración de otros antifúngicos en el tratamiento de la aspergilosis invasora**

Anfotericina B liposómica	≥ 5mg/kg/día i.v.†	Niños y Adultos
Anfotericina B complejo lipídico	≥ 5mg/kg/día i.v.†	
Caspofungina	Adultos: dosis inicial (1 <sup>o</sup> día) 70 mg i.v.†, seguido de 50 mg/24 horas i.v. †*. Niños: 50 mg/m <sup>2</sup> i.v.†	
Itraconazol	Dosis inicial de carga (2 días) 200 mg/12 h i.v.†; seguido de 200 mg/24 h i.v.† o Dosis inicial de carga (3 días) 200 mg/8 h v.o.‡; seguido de 200 mg/12 h v.o.‡	

\* en > 80 kg; administrar 70 mg/día i.v.

† intravenoso.

‡ vía oral

En el momento de escribir esta guía (Octubre 2003) y desde hace varios meses, en las farmacias hospitalarias de este país no se encuentra disponible la anfotericina B deoxicolato. Igualmente, tampoco está comercializada la dispersión coloidal. Las preparaciones lipídicas disponibles, tanto en su forma liposomal como el complejo lipídico, aunque tienen una pauta recomendada (Tabla 5), en la actualidad se usan en la aspergilosis invasora a dosis incluso mayores [16] de 10mg/kg/día ó 15 mg/kg/día.

Con estas formulaciones la hipokalemia es muy frecuente, así como los efectos nefrotóxicos cuando se asocian a ciclosporina y aminoglucósidos. Otros trastornos frecuentes incluyen alteraciones cardíacas, gastrointestinales y hepáticas, y rash cutáneos, siendo posible también la aparición de fiebre y escalofríos en relación con la infusión de las primeras dosis. Existe un consenso generalizado que este efecto es significativamente menor con la formulación liposomal cuando se compara con las otras formulaciones lipídicas y la formulación deoxicolato [7].

La caspofungina es una equinocandina cuyo mecanismo de acción antifúngico interfiere con la síntesis del glucano de la pared fúngica mediante la inhibición competitiva de la 1-3  $\beta$  glucanosintetasa. Su única vía de administración es parenteral y su metabolismo hepático, pero no afecta al sistema citocromo oxidasa, lo que es importante a la hora de valorar interacciones medicamentosas (Tabla 5). Desde el punto de vista de la seguridad las equinocandinas presentan un buen perfil con pocos efectos adversos descritos, la mayoría de ellos en relación con la perfusión del fármaco. Aunque últimamente se habla de terapia combinada mediante el uso de caspofungina con anfotericina B o triazoles (voriconazol o itraconazol) basándose en datos sinérgicos *in vitro* o modelos animales experimentales, lo cierto es que existe una limitada experiencia clínica en la aspergilosis invasora (no sobrepasan los 100 pacientes), ya

que la caspofungina ha sido aprobada por la FDA (*Food and Drugs Administration*), la Agencia Europea y la Agencia Española del Medicamento, para tratar la aspergilosis invasora como terapia de rescate (en intolerantes a la anfotericina B o para los que no responden a anfotericina B) [7]. El puesto real que en el futuro ocupará la caspofungina en el manejo de la aspergilosis invasora se deberá sustentar en estudios randomizados comparativos.

El itraconazol [17], históricamente fue el primer triazol disponible, es menos tóxico que las formulaciones de anfotericina B. Inicialmente solo se disponía de formulación oral en cápsulas, siendo esta formulación de absorción errática en los pacientes neutropénicos lo cual obliga a monitorizar los niveles plasmáticos. Recientemente, la nueva formulación intravenosa de itraconazol ha sido aprobada por la FDA, por la Agencia Europea y la Agencia Española del Medicamento para el tratamiento de la aspergilosis invasora (pulmonares y extrapulmonares) cuando el tratamiento antifúngico sistémico de primera elección no resulta tolerado o es ineficaz (**nivel de evidencia B II**) [18,19]. Además también se dispone de una nueva formulación oral en solución con ciclodextrina, que posibilita, al igual que el voriconazol, el tratamiento de consolidación o de mantenimiento (**nivel de evidencia C III**) al igual que el tratamiento de inducción en población menos inmunosuprimida (Tabla 5). Esta solución oral tiene una mejor absorción gastrointestinal, que incluso aumenta en ayunas y es independiente de la acidez gástrica; aunque la ciclodextrina, tiene un efecto osmótico que puede causar diarrea y otros trastornos gastrointestinales.

En general el itraconazol, al igual que el voriconazol, al ser un triazol que se metaboliza en el hígado a expensas del sistema citocromo P450, tiene el inconveniente de las frecuentes interacciones con otros fármacos que limitan su uso.

## Conclusiones finales

- ◆ En los últimos años, la utilización de la terapia empírica antifúngica en pacientes de alto riesgo ha sido muy cuestionada, habiéndose mencionado que esta práctica conlleva a tratamientos innecesarios, toxicidad relacionada con los antifúngicos y a elevados costes sin haberse efectuado el diagnóstico. En el caso de pacientes no infectados el tratamiento sería innecesario, mientras que en infecciones fúngicas invasoras sería insuficiente [20].
- ◆ La terapia antifúngica anticipada es una alternativa eficaz a lo expuesto anteriormente, ya que se utilizarían los agentes antifúngicos a dosis terapéuticas en aquellos casos en que hubiera datos de infección temprana. Para ello hay que utilizar una estrategia que incluye el uso de marcadores tempranos de infección: galactomanano circulante y signos compatibles con aspergilosis invasora en la tomografía axial computarizada helicoidal en pacientes de alto riesgo (ver capítulos correspondientes) [20].
- ◆ El impacto de todas estas medidas ha sido demostrado por Caillot *et al.* [21]: la utilización conjunta de detección prospectiva de galactomanano, tomografía axial computarizada helicoidal, broncoscopias, cirugía selectiva y utilización terapéutica de triazoles conlleva un descenso de la mortalidad del 60% al 12%.
- ◆ La detección de galactomanano es una herramienta útil para monitorizar la terapéutica antifúngica y puede ser incluso utilizado para predecir la respuesta al tratamiento antifúngico, ya que el aumento del valor del galactomanano ( $\geq 1$  ng/ml) sobre el valor basal en la primera semana de tratamiento predice el fallo terapéutico con una sensibilidad del 44%, una

especificidad del 87% y un valor predictivo positivo del 94%. Por consiguiente, el galactomanano sérico es un marcador terapéutico ya que permite establecer el pronóstico de tratamiento de la aspergilosis invasora y puede servir para modificar el mismo o añadir una segunda droga antifúngica, con el objeto de potenciar o mejorar la eficacia del antifúngico que inicialmente se hubiese elegido [22].

- ◆ Recordar, como ya hemos mencionado en el capítulo 5 (página 40) de esta guía, que el volumen de las lesiones radiográficas debidas a *Aspergillus* spp. puede aumentar de forma muy significativa en la primera semana de tratamiento antifúngico, sin que ello conlleve necesariamente un curso adverso de la infección, y entre el día 7 y el día 14 el volumen torácico aspergilar permanece estable. Esto deberá tenerse en cuenta a la hora de evaluar la respuesta al tratamiento antifúngico, puesto que ésta debe basarse en la evaluación conjunta de la clínica y de los niveles séricos del galactomanano [23].
- ◆ Los enfermos que hayan tenido aspergilosis invasora previa, pueden tener recurrencias de aspergilosis invasora coincidiendo con episodios ulteriores de neutropenia. En estos pacientes el galactomanano puede positivizarse de nuevo, lo cual confirma la reactivación de infección por *Aspergillus*: clínicamente pueden ser asintomáticos o tener una clínica insidiosa. Por consiguiente es obligado la instauración de tratamiento antifúngico parenteral hasta que se consiga que desaparezca el efecto inmunosupresor.

**¿Qué se puede esperar de cara al futuro en el manejo de la aspergilosis invasora?**

- ◆ Estratificar por grupos de riesgo distintas poblaciones (trasplante de órgano sólido, enfermedad granulomatosa crónica, SIDA, etc).
- ◆ Mejorar el diagnóstico microbiológico.
- ◆ Mejorar las técnicas de sensibilidad *in vitro*.
- ◆ Ampliar las opciones terapéuticas con nuevos antifúngicos.
- ◆ Establecer la utilidad clínica de la combinación de diversos antifúngicos.
- ◆ Estudiar el papel de los inmunomoduladores.

**Referencias**

1. Von Eiff M, Zuhlsdorf M, Roos N, *et al.* Pulmonary fungal infections in patients with haematological malignancies –diagnostic approaches. *Ann Hematol* 1995; 70: 135-141.
2. Lin SJ, Schanz J, Teutsch SM. Aspergillosis case fatality rate: systematic review of the literature. *Clin Infect Dis* 2001; 32: 358-366.
3. Chen KY, Ko SC, Hsueh PR, *et al.* Pulmonary fungal infection. Emphasis on microbiological spectra, patient outcome, and prognostic factors. *Chest* 2001; 120: 177-184.
4. Janssen J, Strack R, Ossenkuppe G, *et al.* Outcome of ICU treatment in invasive aspergillosis. *Int Care Med* 1996; 22: 1315-1322.
5. Denning DW. Therapeutic outcome in invasive aspergillosis. *Clin Infect Dis* 1996; 23: 608- 615.
6. Patterson TF, Kirkpatrick WR, White M, *et al.* Invasive aspergillosis. Disease spectrum, treatment practices, and outcomes. *Medicine* 2000; 79: 250- 260.
7. Steinbach WJ, Stevens DA. Review of newer antifungal and immunomodulatory strategies for invasive aspergillosis. *Clin Infect Dis* 2003; 37 (Suppl. 3): S157-187.
8. Denning DW, Ribaud P, Milpied N, *et al.* Efficacy of voriconazole in the treatment of acute invasive aspergillosis. *Clin Infect Dis* 2002; 34: 563- 571.
9. Herbrecht R, Denning D, Patterson TH, *et al.* Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. *N Eng J Med* 2002; 347: 408-415.

10. Steinbach WJ, Benjamin DK, Kontoyiannis DP, *et al.* Invasive Aspergillosis (IA) caused by *Aspergillus terreus*: multicenter retrospective analysis of 87 cases. 43<sup>rd</sup> Interscience on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Chicago, Illinois, USA, 2003. Abstract M 1753.
11. Troke PF, Schwartz S, Ruhnke H, *et al.* Voriconazole therapy in 86 patients with CNS aspergillosis: a retrospective analysis. 43<sup>rd</sup> Interscience on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Chicago, Illinois, USA, 2003. Abstract M 1755.
12. Lortholary G, Mouas-Dupuy H, Dupont B, *et al.* Voriconazole for bone aspergillosis: a worldwide experience of 19 cases. 43<sup>rd</sup> Interscience on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Chicago, Illinois, USA, 2003. Abstract M 979.
13. Perfect JR, Marr KA, Walsh TJ, *et al.* Voriconazole treatment for less-common emerging, or refractory fungal infections. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 1087-1088.
14. Lutsar I, Hodges MR, Tomaszewski K, *et al.* Safety of voriconazole and dose individualization. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 1087-1088.
15. Ostrosky-Zeichner L, Mass KA, Rex JH, *et al.* Amphotericin B: time for a new "gold standard". *Clin Infect Dis* 2003; 37: 415-425.
16. Ruiz I, Olive T, Gavalda J, *et al.* High doses of ambisome in the treatment of invasive aspergillosis. 43<sup>rd</sup> Interscience on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Chicago, Illinois, USA, 2003. Abstract M 966.
17. De Beule KL. Itraconazole: pharmacology, clinical experience, and future development. *Int J Antimicrob Agents Chemother* 1996; 6: 175-181.
18. Slain D, Rogers PD, Cleary JD, *et al.* Intravenous itraconazole. *Ann Pharmacother* 2001; 35: 720-729.
19. Boogaerts M, Maertens J. Clinical experience with itraconazole in systemic fungal infections. *Drugs* 2001; 61: 39-47.
20. Patterson TF. Early use of antifungal therapy in high-risk patients. *Curr Opin Infect Dis* 2002; 15: 561-563.