

Tratamiento de la aspergilosis invasiva

Pere Saballs, Jose Luis López Colomé, Juan Gimeno Cobos y Hernando Knobel

Servicio de Medicina Interna y Enfermedades Infecciosas, Hospital del Mar, Universidad Autónoma de Barcelona

Resumen

La aspergilosis invasiva es una enfermedad grave que afecta esencialmente a los pacientes inmunodeprimidos, congénitos o adquiridos, neutropénicos, trasplantados y sometidos a tratamientos prolongados con quimioterapia o corticoides. Para su tratamiento el clínico solamente dispone actualmente de anfotericina B desoxicolato, anfotericinas liposomales e itraconazol por vía oral o intravenosa. En el futuro cercano otros fármacos como voriconazol, posaconazol, nistatina liposomal y equinocandinas jugarán probablemente un papel en el tratamiento. Para el tratamiento correcto es muy importante conocer bien la enfermedad base del paciente y el tratamiento específico de la misma y el papel que juegan actualmente los fármacos antifúngicos disponibles en el tratamiento de la aspergilosis, sus dosis adecuadas, su biodisponibilidad, su farmacocinética, sus efectos secundarios y los criterios de aplicación basados en la evidencia, en cada localización de la enfermedad. Es muy importante asimismo mantener la alta sospecha de la enfermedad y el inicio rápido del tratamiento. Debe valorarse también el papel de los tratamientos coadyuvantes. Se debe insistir en la importancia que la cirugía puede aportar en la resolución en algunos casos (aspergilosis progresiva pulmonar, sinusitis) combinada con el adecuado tratamiento antifúngico.

Palabras clave

Aspergilosis, Tratamiento, Evidencia

Invasive aspergillosis: treatment

Summary

Invasive aspergillosis is a severe disease, affecting essentially congenital or acquired immunodepressed patients, as well as neutropenic or transplanted ones, and those undergoing prolonged chemotherapy or treatment with corticoids. At present, the physician only disposes of the following treatment: amphotericin B desoxycolate, lipidic amphotericins and itraconazole p.o. or intravenously. Very soon, other drugs like voriconazole, posaconazole, liposomal nystatin and echinocandins probably will have a role in the treatment. It is most important to know thoroughly the patients's base disease and its specific treatment and the role of the drugs at present available, their relevant dosage, biodisponibility and pharmacokinetics, as well as adverse effects and evidence-based criterions of application. It is very important indeed to maintain a high suspicion of the disease and a rapid start of treatment. It is equally important to assess the role of coadjuvant treatments. We insist in the importance of surgery in solving of the disease in some cases (progressive pulmonar aspergillosis, sinusitis) combined with appropriate antifungal treatment.

Key words

Invasive aspergillosis, Treatment, Evidence

La aspergilosis invasiva (AI) es una enfermedad grave que ha aumentado en los últimos años. Afecta a pacientes inmunocomprometidos que por otra parte su presencia se ha multiplicado en los hospitales. Conviene también destacar que la infección hospitalaria aumenta por la presencia de muchos pacientes infectados, sometidos a técnicas agresivas, quimioterapia, trasplantes y cor-

ticoides. De estos grupos destacan los pacientes oncológicos con tratamiento citostático, receptores de trasplantes y también de médula ósea y pacientes con SIDA. También pacientes con EPOC que reciben dosis inmunosupresoras de corticoides. Otras muchas causas se han citado (enfermedad granulomatosa crónica, lupus eritematoso diseminado, quemaduras). De acuerdo con datos basados en la evidencia (Tablas 1 y 2) resumimos los puntos más significativos.

La **neumonía** [1-6] es la forma más común de presentación pero se han descrito múltiples formas de AI (Tablas 3 y 4). Las manifestaciones clínicas de la AI son frecuentemente inespecíficas y se requiere un elevado índice de sospecha. La radiología y el TAC, con descripción del signo del halo, y el signo del aire creciente es de una gran ayuda. El diagnóstico definitivo se realiza por la demostración histológica de las hifas e identificación de la especie involucrada por cultivo. En inmunodeprimidos el cultivo de esputo positivo puede indicar invasión. En un

Dirección para correspondencia:

Dr. Pere Saballs Radresa
Hospital del Mar
Passeig Marítim 25-29
08003 Barcelona, España
Tel.: +34 93 2211010 (Ext 4610); Fax: +34 93 2210541
E-mail: 12822@imas.imim.es

Tabla 1. Categorías que muestran la fuerza de cada recomendación en pro o en contra del tratamiento de enfermedades causadas por *Aspergillus* spp.

Categoría	Definición
A	Buena evidencia de apoyo a la recomendación para su uso
B	Moderada evidencia de apoyo a la recomendación para su uso
C	Pobre evidencia de apoyo para o contra su uso
D	Moderada evidencia de apoyo contra su uso
C	Buena evidencia de apoyo contra su uso

Tomado de Sobel [1]

Tabla 2. Categorías que indican cualidad de evidencia para recomendaciones para la terapia de enfermedades causadas por *Aspergillus* spp.

Grado I	Definición
I	Evidencia de al menos un ensayo randomizado y controlado
II	Evidencia de al menos un ensayo clínico bien proyectado sin randomización con análisis de cohorte o caso control (preferible de > 1 centro) de múltiples series o resultado extraordinario en experimentos no controlados
III	Evidencia de opiniones autorizadas sobre la base de experiencia clínica, estudios descriptivos o informes del comité de expertos

Tomado de Stevens *et al.* [2]

Tabla 3. Tratamiento de la aspergilosis.

Fármaco	Dosis	Intervalo	Vía	Días	Comentario
Anfotericina B (ANB)	0.8-1,25 mg/kg	24 h	IV	S.R.	Interacción con ciclosporina
Itraconazol	200 mg y seguir con 200 mg 400 mg	8 h 12 h 12 h	Or Or Or	4 S.R.	No tomar fármacos inductores del citocromo P450 Interacción con ciclosporina en localización cerebral

El itraconazol ciclodextrina tiene mejor biodisponibilidad.
No comercializado en España
IV = intravenosa Or = oral S.R = según respuesta

Tabla 4. Formas infrecuentes de aspergilosis invasiva.

Enfermedad	Localización	Huésped	Diagnóstico	Tratamiento	Result	Evidencia
Meningitis	Neurocirugía	Sinusitis UDVP	Cultivo LCR Biopsia	ANB / Itra	B	B III
Endoftalmitis		UDVP Lesión	Vitrectomía Cultivo tejido	Vitrectomía ANB local y sistémica	D	B III
Tiroides		Múltiples	Cultivo aspirado	ANB / Itra	M	B III
Epiglotis		Leucemia	Cultivo	ANB / Itra	M	B III
Laringe		Inmunocompetente	Biopsia y cultivo sin tratamiento p.o.	Extirpación con o	B	B III
Muñón bronquial	Resección pulmonar con sutura de seda		Cultivo	Extirpación suturas con o sin tratamiento p.o.	B	B III
Empiema	Extirpación aspergiloma		Aspiración y cultivo y terapia p.o.	Exteriorización cavidad	D (cronificación)	B III
Endocarditis	Cirugía cardíaca	ECG Vegetaciones	Hemocultivo+	Recambio Valvular + ANB	Exitus sin cirugía	B III
Pericardio		Neutropenia	Pericardiocentesis o Pericardiotomía	ANB o Itra	M	B III
Injerto vascular		Inmunocompetente	Cultivo del material	Extirpación Injerto + ANB / Itra	B	B III
Hígado		Leucemia	Biopsia y cultivo	ANB / Itra	B	B III
Gastrointestinal		Inmunodeprimidos	Biopsia	Terapia Or / IV	M (si diagnóstico tardío)	B III
Peritoneo		Diálisis peritoneal	Ag. en líquido diálisis?	Cambio catéter + terapia IV/Or	B	B III
Parenquima renal		Inmunodeprimidos	Aspiración para cultivo	Terapia IV/Or	M	B III
Pelvis renal		Inmunodeprimidos	Examen microscópico y cultivo orina Si bilateral irrigación con ANB	Nefrectomía si es unilateral.	M si se afectan riñones; B si no se afectan	B III
Hueso		Granulomatosis	Biopsia y cultivo	Desbridamiento	B pero largo tratamiento	B III
Onicomiosis		Inmunocompetente de muestra ungueal	Microscópico y cultivo	Terapia oral	B	B III

B= Bueno, M= Malo, D= Deficiente, ANB= anfotericina B, Itra= Itraconazol, p.o.= per os

estudio multicéntrico nacional de neumonía en trasplante cardíaco, *Aspergillus* spp se sitúa como segundo agente etiológico con nódulos cavitados y como primer factor independiente de mal pronóstico [6]. El tratamiento se basa en el uso de antifúngicos, preferentemente anfotericina B e itraconazol, resección de la lesión si es posible y el

tratamiento de la inmunosupresión [7]. La cirugía juega un importante papel en la forma invasiva pulmonar cuando parecen hemoptisis, se afectan vasos o vías aéreas importantes. Algunos autores indican resección quirúrgica precoz cuando la lesión se localiza cerca del mediastino por el probable alto riesgo de hemorragia.

La **sinusitis maxilar** [8] puede darse tanto en el paciente inmunocompetente como en el inmunodeprimido. Puede presentar un curso agudo o crónico y ser o no invasiva. En pacientes inmunocompetentes se hace necesaria la cirugía para el drenaje y extirpar los pólipos o la bola fúngica. En la sinusitis aspergilar invasiva crónica en inmunodeprimidos, se debe unir terapéutica con anfotericina B y resección quirúrgica. En esta entidad el itraconazol parece menos efectivo. En la forma aguda la cirugía se halla en controversia pero no el tratamiento antifúngico. Debe tratarse enérgicamente la patología base. La forma granulomatosa crónica requiere desbridamiento, aireación (B III) y tratamiento antifúngico (C III).

La **aspergilosis cerebral** [9] se halla entre un 10-20% de todas las aspergilosis invasivas pero raramente es una lesión única. Para el diagnóstico etiológico requiere biopsia o aspiración de la lesión cuando es superficial y única. La mortalidad es superior al 90%. Se recomienda tratamiento sistémico con anfotericina B (B III). Existen casos descritos con buen resultado con anfotericinas liposomales, itraconazol y voriconazol.

Formas menos frecuentes de invasión aspergilar se detallan en la tabla 4.

Antifúngicos [10-14]

Anfotericina B desoxicolato. Es un antifúngico poliénico que continua siendo el tratamiento de elección. Debe administrarse con suero glucosado al 5% en dosis progresivas. Si tras la dosis inicial no se observan reacciones adversas se puede llegar rápidamente a administrar la dosis terapéutica. Su administración conjunta con rifampicina o fluorocitosina no está establecida. En estas combinaciones se debe tener presente el aumento de la toxicidad y las interacciones con otros fármacos. En la aspergilosis invasiva las dosis oscilan entre 0.8-1.25 mg/kg/ 24 h. Se debe administrar con 1000 U. de heparina sódica y 25 mg/ hidrocortisona y en un tiempo no inferior a 4 horas. La duración del tratamiento no es conocida y el clínico debe guiarse por la respuesta. El inicio de la terapia intravenosa en pacientes graves con anfotericina B es de elección (BII).

Anfotericinas lipídicas. Son formas de presentación de la anfotericina B que presentan una serie de ventajas sobre la anfotericina B desoxicolato (Tabla 5). Las dosis óptimas de anfotericinas liposomales no se han establecido definitivamente y el tratamiento se debe continuar al menos dos semanas después de que la progresión de la enfermedad haya sido detenida. La respuesta de ambas formas de presentación, en espera de estudios comparativos, es similar. Se hallan indicadas en pacientes que pre-

sentan insuficiencia renal (AII), presentan progresión de la enfermedad. También se hallan indicadas si existe intolerancia a la anfotericina convencional, aunque en este caso se puede utilizar itraconazol con un 50% de respuestas favorables. No existen estudios comparativos randomizados entre anfotericina B e itraconazol.

Itraconazol. Es un fármaco tan útil como las anfotericinas en pacientes altamente inmunocomprometidos. Puede ser un fármaco de elección al igual que las anfotericinas liposomales. Una de sus limitaciones es su biodisponibilidad. Por este motivo, cuando se administra en cápsulas se debe aumentar las dosis en pacientes con problemas intestinales. Cuando se administra en forma de solución se aumenta su absorción. También incrementa su absorción la administración con sustancias ácidas. Se deben medir los niveles plasmáticos porque los resultados dependen de los niveles alcanzados. Se dispone de forma intravenosa (no comercializada en España) con escasos datos hasta la fecha. Es de especial interés tener en cuenta las interacciones medicamentosas, sobre todo cuando el paciente toma fármacos que activan el citocromo P-450 (ej: fenobarbital, carbamazepina, fenitoina, rifampicina). Presenta interacciones con hipoglucemiantes orales que obliga a suspenderlos y controlar, con digoxina que obliga a monitorizarla, con antihistamínicos que es obligado suspender y con ciclosporinas que hay que disminuir la dosis a la mitad. En el SIDA cuando se administra conjuntamente con indinavir, ritonavir o didanosina se deben tener en cuenta las interacciones farmacológicas ya que pueden aumentar los niveles de los antirretrovirales, su toxicidad e intolerancia. Se ha utilizado en aspergilosis pulmonar con respuestas favorables entre 40-60%. Las recaídas son frecuentes. Puede ser una alternativa para continuar la terapia por vía oral después de la anfotericina B (C III) (Tabla 3).

Antifúngicos en investigación activos contra *Aspergillus* spp.

Voriconazol. Es un nuevo azólico que ha demostrado presentar actividad frente a estos hongos. Se halla en estudio su aplicación clínica comparativa con anfotericina B. En niños se muestra razonablemente activo y bien tolerado en micosis invasivas [15].

Posaconazol. Pertenece a una segunda generación de triazoles y se muestra activo frente a estas especies. Experimentalmente en conejos neutropénicos se muestra más activo que itraconazol y similar a anfotericina B. También en aspergilosis pulmonar. En pacientes se muestra activo en pacientes inmunocomprometidos intolerantes o refractarios a la terapia clásica [16].

Tabla 5. Anfotericinas lipídicas.

Fármaco	Dosis	Intervalo	Vía	Duración	Comentarios
Anfotericina liposomal (Ambisome)	1-5 mg/kg	24 h	IV	SR	Menor toxicidad que ANB
Anfotericina B complejo lipídico (Abelcet)	5 mg/kg	24 h	IV	SR	Menor toxicidad que ANB
Anfotericina B en dispersión coloidal (Amphotec)*	4-6 mg/kg	24 h	IV	SR	Menor toxicidad que ANB

Todas deben aumentar dosis para igualar la efectividad de ANB
Especialmente indicadas en pacientes con afectación renal
Son caras (entre 60-90 veces más que ANB)
IV= intravenosa
SR= según respuesta
*No comercializada en España

Ravuconazol es un triazólico en estudio fase II.

Nistatina liposomal. Muestra actividad contra muchos hongos. Se halla en fase experimental. En pacientes intolerantes o refractarios al tratamiento convencional se administró a dosis de 4 mg/24 h con buena tolerancia. Se observó respuestas objetivas en 6/19 paciente, en 25% en pacientes con intención de tratar y 7 de 16 pacientes evaluables estaban vivos 30 días después de finalizar el tratamiento [17].

Equinocandinas. Se hallan en fases iniciales de estudio. La caspofungina (MK-0991) es una neumocandina activa contra *Aspergillus* spp. que está en fase experimental. En clínica ofrece resultados positivos en un 40% en pacientes refractarios o intolerantes al tratamiento convencional [18]. Otras equinocandinas (LY-303366 y FK-463) también se hallan en fase experimental.

Otras consideraciones sobre el tratamiento

Algunos estudios asocian fármacos [19] con resultados razonables. La asociación de anfotericina B e itraconazol ha demostrado un aceptable éxito y no presentan antagonismo.

El test de susceptibilidad a la anfotericina [20] *in vitro* es un fidedigno indicador del resultado en las aspergilosis invasivas.

El uso de gammainterferón, factores estimulantes de colonias de granulocitos y la transfusión de granulocitos se hallan en estudio tanto para el tratamiento como para la profilaxis en pacientes neutropénicos e inmunodeprimidos. Disminuyen el daño de la aspergilosis e incrementan la fagocitosis experimentalmente. Su uso no ha demostrado aumento de la supervivencia (C III).

Las aspergilosis invasivas son letales sin tratamiento en el 100% de los casos y con tratamiento específico las posibilidades de éxito no superan el 35%. En general el pronóstico mejora si el diagnóstico es precoz y se instaura una terapéutica adecuada rápidamente. La respuesta varía según tipo de paciente, órgano afectado, menor extensión de la lesión y elección del tratamiento. Para conseguir estos objetivos se requiere mantener un alto índice de sospecha, utilizar los métodos diagnósticos analíticos y de imagen (TAC, RNM) adecuados, cambio de la terapéutica si existe respuesta inadecuada y participación quirúrgica cuando sea necesario. Son factores que influyen en una peor evolución la neutropenia persistente, el fracaso en la restitución inmunológica (en el SIDA la terapéutica de alta eficacia mejora los resultados), retardo en el tratamiento y dosis inadecuadas de los antifúngicos, evidencia histológica de angioinvasión con trombosis, enfermedad pulmonar difusa y hemoptisis importantes. También la dificultad de penetración en el tejido y un pH bajo influyen en el fracaso del tratamiento. Nuevas estrategias de tratamiento deben estudiarse para mejorar el resultado.

Bibliografía

- Sobel JD. Practice guidelines for the treatment of fungal infections Clin Infect Dis 2000; 30: 652.
- Stevens DA, Kan VL, Judson MA, *et al.* Practice Guidelines for diseases caused by aspergillus. Clin Infect Dis 2000; 30: 696-709.
- Denning DW. Therapeutic outcome in invasive aspergillosis. Clin Infect Dis, 1996; 23: 608-615.
- Denning DW. Invasive aspergillosis. Clin Infect Dis 1998; 26: 781-805
- Denning DW. Web: Aspergillus.man.ac.uk
- Cisneros JM, Muñoz P, Torre-Cisneros J, *et al.* Spanish Transplantation Infection Study Group. Pneumonia after heart transplantation: A multiinstitutional study. Clin Infect Dis 1998; 324-331
- Bernard A, Caillot D, Couallier JF, Casasnovas O, Guy H, Favre JP. Surgical management of invasive pulmonary aspergillosis in neutropenic patients. Ann Thorac Surg 1977; 64: 1441-7
- Lipovsky M, Hoepelmann AI. Opportunistic Fungi en: Donald Armstrong, Jonathan Cohen (Eds) Infectious diseases. Ed. Mosby, London, 1999; (2) 8: 26.5-26.9
- Dismukes WE. Introduction to antifungal drugs. Clin Infect Dis 2000; 30: 653-7.
- Denning DW. *Aspergillus* species. In: Mandell, Douglas, Bennett's (Eds). Principles and Practice of Infectious Diseases 2000: 2674-2685.
- Ellis M, Spence D, Pauw B, *et al.* An EORTC multicenter randomized trial (EORTC number 19923) comparing two dosages of liposomal amphotericin B for treatment of invasives aspergilosis. Clin Infect Dis 1998; 27: 1406-12.
- Walsh TJ, Hiemenz J W, Seibel NL, *et al.* Amphotericin B lipid complex for invasive fungal infections: Analysis of safety and efficacy in 556 cases. Clin Infect Dis 1998; 26: 1383-96.
- Walsh TJ, Finberg RW, Arndt C, Hiemenz J, Schwartz C, Bodensteiner D. The National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group. Liposomal amphotericin B for empirical therapy in patients with persistent fever and neutropenia. N Engl J Med 1999; 340: 764-71.
- White MH, Anaissie EJ, Kusne S, *et al.* Amphotericin B Colloidal Dispersion vs. Amphotericin B as therapy for invasive aspergillosis. Clin Infect Dis 1997; 24: 635-42.
- Walsh TJ, Ghahramani P, Hodges MR, Lutsar I. Efficacy and safety of Voriconazol in the treatment of invasive fungal infection in children. Abstract's Book of 40th. Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC 2000). Poster 1110.
- Hachem RY, Raad I.I, Afif CM, *et al.* An open, Non-comparative multicenter Study to evaluate efficacy and Safety of Posaconazole (SCH 56592) in the treatment of invasive fungal infections (IFI) refractory (R) to or intolerant (I) to standard therapy (ST) Abstract's book 40th. Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC 2000). Poster 1109.
- Offner FCJ, Herbretch, R, Engelhard D, *et al.* EORT-JFCG Phas II study on liposomal nystati in patients with invasive aspergillus (IA) infections, refractory or intolerant to conventional/ lipid ampho B (AB). Abstract's Book of 40th. Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC 2000). Poster 1102.
- Maertens J, Raad I, Sable A, *et al.* Multicenter noncomapative study to evaluate safety and efficacy of caspofungin (CAS) in adults with invasive aspergillois (IA) refractory (R) or intolerant (I) to amphotericin B (AMB), AMB lipid formulations (lipid AMB) or azoles. Abstract's Book of 40th. Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC 2000). Poster 1103.
- Popp AI, White MH, Quadri T, Walshe L, Armstrong D. Amphotericin B with and without itraconazole for invasive aspergilosis: A three-year retrospective study. Int J Infect Dis 1999; 3: 157-160.
- Lass-Flori C, Koffer G, Kropshofer G, *et al.* In vitro testing of susceptibility to amphotericin B is a reliable predictor of clinical outcome in invasive aspergillois. J Antimicrob Chemot 1998, 42: 49-502.