



# Voriconazol como terapia de las micosis en receptores de Trasplantes de Órganos Sólidos

Amparo Solé<sup>1</sup> y Miguel Salavert<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Unidad de Trasplante Pulmonar y <sup>2</sup>Unidad de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario La Fe, Valencia, España

## Resumen

Las infecciones fúngicas invasoras (IFI) suponen la tercera causa de complicaciones infecciosas en los pacientes receptores de trasplante de órganos sólidos (TOS), con una incidencia del 5-42%, dependiendo del órgano trasplantado. Además, constituyen una importante causa de morbilidad y mortalidad en los TOS, que oscila entre el 25-95%, según el tipo de hongo y su localización. Diferentes estrategias (profilaxis, tratamiento anticipado, terapia dirigida, combinaciones, vías de administración complementarias) han sido ensayadas para mejorar el pronóstico de las IFI en los TOS. Para su aplicación, era esencial disponer de nuevos antifúngicos, con un espectro más amplio sobre los patógenos fúngicos, tradicionales y emergentes, con mejoras en las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas, comodidad de administración y menor tasa de efectos adversos. En este sentido, la introducción de voriconazol en el arsenal terapéutico ha facilitado la consecución de estos objetivos por sus especiales características farmacológicas, por la actividad antifúngica *in vitro* y por la eficacia clínica *in vivo* que ha demostrado en diferentes estudios.

## Palabras clave

Voriconazol, Micosis invasoras, Trasplante de órganos sólidos, Tratamiento antifúngico

## Voriconazole for the therapy of mycoses in recipients of solid organ transplants

## Summary

Invasive fungal infections (IFI) are the third cause of infectious complications in recipients of solid organ transplants (SOT), showing an incidence of 5-42% depending of the transplanted organ. Moreover, IFI account for significant morbidity and mortality in SOT, ranging between 25-95% depending on the type of fungus and its organ localization. Different strategies (prophylaxis, preemptive treatment, treatment, antifungal combinations, routes of administration) have been tested to improve the prognosis of IFI in SOT. To reach this objective, it was essential to have access to new antifungals showing a higher spectrum of activity on the fungal pathogens, both classical and emerging, and showing improvements in pharmacokinetic and pharmacodynamic characteristics, ease of administration and acceptability and lower rates of adverse effects. Introduction of voriconazole in the therapeutic arsenal has facilitated to reach these goals due to its special pharmacological characteristics, its *in vitro* antifungal activity and the *in vivo* clinical efficacy demonstrated in different studies.

## Key words

Voriconazole, Invasive fungal infections, Solid organ transplantation, Antifungal therapy

Las infecciones fúngicas invasoras (IFI) constituyen una importante causa de morbilidad y mortalidad en los receptores de trasplantes de órganos sólidos (TOS). Las IFI suponen la tercera causa infecciosa en los TOS, con

una incidencia variable del 5-42%, dependiendo del órgano trasplantado [8,9,12,13,21,24,]. Los géneros *Candida* y *Aspergillus* producen la mayor parte de estas IFI. Actualmente, el mayor reto lo constituyen las aspergilosis invasoras (AI), siendo las más frecuentes las causadas por *Aspergillus fumigatus*, aunque se ha detectado un aumento progresivo de las infecciones por *Aspergillus terreus*, que puede mostrar resistencia a anfotericina B. Otros mohos emergentes, como los Zigomicetos, *Scedosporium* y *Fusarium*, aunque aún presentan una baja incidencia en el TOS, producen infecciones más graves y refractarias, con predominio de formas diseminadas y de peor pronóstico aún que las causadas por *Aspergillus* [1,8,9,]. La dificultad para un diagnóstico micológico preciso y precoz, así como la escasez de posibilidades terapéuticas en antifúngicos de elec-

### Dirección para correspondencia:

Dr. Miguel Salavert  
Unidad de Enfermedades Infecciosas  
Hospital Universitario La Fe, Valencia  
Avenida de Campanar, 46009-Valencia, España  
Tel.: (+34) 963 862 700  
E-mail: salavert\_mig@gva.es

©2007 Revista Iberoamericana de Micología  
Apdo. 699, E-48080 Bilbao (Spain)  
1130-1406/01/10.00 €

ción o alternativos, limitadas a los agentes poliénicos y antiguos azoles, ensombrecían hasta hace un quinquenio el pronóstico de estos enfermos con micosis invasoras. Con el advenimiento de nuevos antifúngicos, como las equinocandinas (p.ej., caspofungina), y con la mejora y ampliación de los productos pertenecientes a familias tradicionales, como los azoles (voriconazol y posaconazol), las posibilidades de respuesta de algunas de estas IFI han mejorado sensiblemente y han permitido establecer nuevas estrategias terapéuticas, como el tratamiento antifúngico combinado. En esta revisión describiremos cuáles son las principales aportaciones ofrecidas por uno de estos nuevos fármacos, voriconazol, en el contexto de la profilaxis y tratamiento de las IFI en pacientes con TOS, que comentaremos clasificadas según se trate de experiencias en receptores de trasplante de pulmón (TP) o en otros tipos de TOS no pulmonares.

### Voriconazol en el trasplante de pulmón

Los trasplantes de pulmón (TP) son los TOS con más susceptibilidad a las infecciones por *Aspergillus*. En un estudio unicéntrico sobre AI en TP se comunicó un 20% de colonizaciones por *Aspergillus*, traqueobronquitis en un 6 % y formas invasivas en un 8%, resultados muy similares a los referidos en la literatura internacional del 26 %, 5% y 5%, respectivamente [23,27]. Por ello, la profilaxis de la infección fúngica en los TOS sigue siendo una asignatura pendiente. En ausencia de ensayos clínicos controlados y randomizados existe una considerable expectativa respecto a la eficacia de voriconazol y de las equinocandinas en la profilaxis de los TOS de alto riesgo para IFI. No obstante, está por determinar cual es la estrategia más eficaz para reducir la incidencia de IFI en los TOS.

### Profilaxis antifúngica primaria en TP

La profilaxis antifúngica se aplica prácticamente en todos los programas de TP, si bien la elección del antifúngico y la estrategia empleada varían ampliamente de unos centros a otros [10]. Recientemente, Husain y cols. [11] han estudiado la eficacia y perfil de toxicidad de la profilaxis con voriconazol *de novo* en 65 TP, comparándola con un grupo histórico de 30 trasplantados de alto riesgo que recibieron profilaxis dirigida (itraconazol  $\pm$  anfotericina B nebulizada por presentar colonización pre o post-TP por *Aspergillus*). Se aplicó profilaxis durante los primeros cuatro meses post-TP y se analizaron las tasas de colonización de vía aérea y de infección fúngica (aspergilar y no aspergilar) durante un año. Este estudio es la primera aportación sobre el uso de profilaxis universal con voriconazol en TP. El principal hallazgo fue que la incidencia global de AI descendió al año a un 1,5% en el grupo de voriconazol, comparándola con el 23,5% en el grupo de profilaxis dirigida ( $p = 0,001$ ). La incidencia de colonización por especies de *Candida* diferentes de *Candida albicans* fue significativamente mayor en el grupo de voriconazol (0,53 personas/año, frente a 0,16) (Figura 1). Un 27% de los pacientes de la cohorte de profilaxis con voriconazol mantuvieron las enzimas hepáticas en un rango de normalidad durante todo el estudio. No obstante, hubo una elevación de las mismas en el 37-60% de los pacientes *versus* un 15-41% de los pacientes con profilaxis dirigida. Un 14% de pacientes del grupo de voriconazol (frente a un 7,4%) tuvo que suspender el tratamiento antifúngico por efectos secundarios (Tabla 1). Una gran limitación de este estudio es la falta de aleatorización, aunque demuestra que la profilaxis universal de inicio con voriconazol es una

opción preventiva de la AI en el TP. Otro hallazgo interesante fue que, con la profilaxis con voriconazol, no hubo mayor incidencia de IFI no aspergilaras, y no se detectó ningún brote de infecciones por zigomicetos. Además, la profilaxis con voriconazol retrasó el debut de la colonización por *Aspergillus*. Esta demora puede favorecer el resultado del TP, dado que permite conseguir un tiempo para cicatrizar la anastomosis bronquial, y ocurre cuando el paciente es manejado con una menor inmunosupresión. Se sabe que más del 50% de las IFI en el TP son de origen tardío [9,25,32,]), relacionadas con el rechazo crónico o a la comorbilidad asociada (insuficiencia renal, neoplasias, citomegalovirus). Sin embargo, para cubrir esta realidad, aún no está bien definido cuál es el mejor esquema de profilaxis antifúngica, dado que en muchos centros, a pesar de la anfotericina B nebulizada de forma crónica, aparecen IFI tardías.

### Voriconazol en profilaxis secundaria o tratamiento anticipado de IFI en el TP

El rechazo crónico o bronquiolitis obliterante en el TP es una enfermedad obstructiva que conlleva alteraciones en la distribución de cualquier fármaco por vía inhalatoria. Por ello, aunque se use anfotericina B nebulizada como profilaxis en dosis, frecuencia y aparataje adecuado, ésta no llega a distribuirse homogéneamente a todo el pulmón, encontrándose estos receptores de TP en situación de riesgo de IFI cuando aparezca una colonización tardía por *Aspergillus* (de hecho, la colonización por *Aspergillus* se asocia muy frecuentemente a rechazo crónico). Esta misma situación se repite y agrava en los pacientes con trasplante unipulmonar y rechazo crónico, en los cuales el pul-

### Profilaxis con voriconazol en receptores de trasplante de pulmón

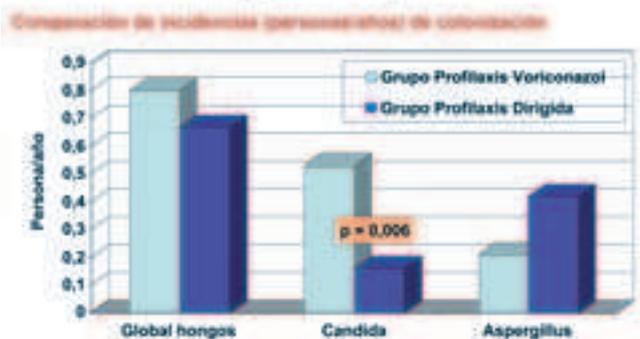


Figura 1. Profilaxis con voriconazol en trasplante pulmonar: comparación de incidencias de colonización (modificado de [11]).

Tabla 1. Profilaxis con voriconazol en trasplante pulmonar: comparación de porcentajes de enzimas de función hepática elevadas (modificado de [11]).

	Grupo Profilaxis Voriconazol (n = 65)	Grupo Profilaxis Dirigida (n = 27)	Valor de p
Valores normales*	27%	59%	0,005
GGT	60%	41%	0,07
GOT	45%	15%	0,005
GPT	37%	15%	0,02
Interrupción por efectos adversos	14%	7,4%	

\*Comparación de porcentajes de enzimas hepáticas elevadas ( $\geq 3$  veces el límite superior de lo normal) entre ambos grupos.

món nativo actúa como reservorio de patógenos. En ambas situaciones, de alto riesgo de IFI, es una opinión compartida que la mejor opción de profilaxis antifúngica es el tratamiento anticipado con voriconazol oral, durante un mínimo de seis meses, más la anfotericina B nebulizada simultáneamente, o post-tratamiento oral. En el programa de TP de nuestro centro, tras 14 años de profilaxis exclusiva con terapia inhalada con anfotericina B, se ha decidido asociar tratamiento anticipado con voriconazol en los pacientes de riesgo de IFI tardía, con resultados satisfactorios en los tres últimos años desde su implantación sistemática (datos personales no publicados).

### Tratamiento de las IFI con voriconazol en TP

Actualmente, se dispone de un arsenal antifúngico amplio con fármacos que poseen diferentes mecanismos de acción [21]. Voriconazol es el fármaco de elección frente a la AI (categoría A-1 de la medicina basada en la evidencia), tras el estudio publicado por Herbrecht y cols [7]. De hecho, ha demostrado ser más eficaz que anfotericina B como terapia de inicio para la AI, como terapia de rescate, y se ha asociado a una mejor supervivencia [3,7,30,32,33]. La Agencia Europea del Medicamento aprobó en 2002 la inclusión de voriconazol para el tratamiento de la AI, las infecciones invasoras por *Candida* spp. resistentes a fluconazol, y las infecciones graves causadas por *Fusarium* y *Scedosporium apiospermum*. La eficacia del voriconazol en el tratamiento de infecciones por *Aspergillus* y *S. apiospermum* se ha demostrado en varios casos individuales de IFI en TP (con afectación pulmonar y diseminadas a riñón, piel, mediastino, ocular, sistema nervioso central (SNC) y otros focos) [14-16,18,25,33]. En general, la estrategia apunta a una duración mayor que en otros inmunodeprimidos, que puede oscilar entre 5-12 meses (incluso de por vida en las escedosporiasis) o, al menos hasta seis semanas después de la resolución clínica y/o radiológica. Se recomienda el tratamiento quirúrgico tanto en formas pulmonares invasoras localizadas como en otras ubicaciones accesibles.

Las infecciones por *S. apiospermum* suponen el 25% de las IFI producidas por mohos diferentes a *Aspergillus*. Recientemente se ha publicado la experiencia de dos programas de TP en IFI por *S. apiospermum* [14,18]. En el primero, un grupo de autores australianos comunican los dos primeros casos de IFI diseminadas descritos en la literatura de buena evolución con tratamiento exclusivamente médico (voriconazol, de por vida). Uno de ellos, es el primer caso conocido de escedosporiasis diseminada con afectación renal, que fue tratado con voriconazol oral e irrigaciones uretrales con voriconazol cada tres meses. En ambos se trataba de trasplantes unipulmonares, en los cuales el pulmón nativo era el reservorio de *S. apiospermum* [14]. Este estudio demuestra que en una IFI por hialohifomicetos en TP, voriconazol debe ser considerado como tratamiento de primera línea hasta que se identifique la especie causante y se compruebe su sensibilidad antifúngica, aunque debe tenerse en cuenta que voriconazol es eficaz en su control, pero puede no erradicar el hongo, y que el tratamiento antifúngico podría ser indefinido y, en ocasiones, de forma combinada. La segunda comunicación la aporta el grupo de Cleveland [18] con cinco casos de infección por *S. apiospermum* en TP (tres IFI diseminadas y dos colonizaciones). Los tres casos con colonización previa al TP (todos con fibrosis quística) recibieron voriconazol oral como profilaxis y/o tratamiento anticipado pre y post-trasplante. De ellos, sólo uno desarrolló una IFI diseminada fatal, tras los pulsos de esteroides por rechazo agudo.

A pesar de disponer de potentes antifúngicos, el tratamiento de las IFI en TOS fracasa en un porcentaje elevado. La modalidad más adecuada del tratamiento antifúngico en TOS (monoterapia, secuencial o combinada) tampoco está establecida. El tratamiento antifúngico combinado ofrece prometedores resultados in vitro, en modelos animales y en clínica. No obstante, faltan estudios prospectivos que validen estos resultados, aunque parte de los datos disponibles de tratamiento antifúngico combinado se comentarán en el siguiente apartado. Las interacciones aditivas in vitro y la buena respuesta clínica de las IFI tratadas con una combinación de voriconazol y equinocandinas, anfotericina B o terbinafina sugieren un gran potencial para tratamientos combinados.

Aunque no incluyendo a pacientes receptores de TP, un estudio de seguimiento prospectivo de la AI (31 casos) en los TOS y trasplantados de progenitores hematopoyéticos (TPH) entre los años 1998-2003 en un único centro mostró diferencias en los resultados en cuanto a porcentajes de mortalidad [29]. La mortalidad cruda de la serie fue del 61%, pero cuando se compararon las tasas de mortalidad entre dos grupos cronológicamente sucesivos (grupo de monoterapia con anfotericina B o itraconazol, frente al grupo de combinaciones o de dosis altas), éstas fueron llamativamente diferentes (del 83% y 42%, respectivamente;  $p < 0,05$ ). En esta línea, en nuestra serie de infección por *Aspergillus* en TP, tras 14 años de seguimiento, los pacientes de la última época tratados con combinaciones de voriconazol y caspofungina presentaron un mayor porcentaje de supervivencia [27].

### Voriconazol en otros tipos de trasplante de órgano sólido

Antes de que voriconazol se empezara a utilizar, la mortalidad debida a IFI por mohos en receptores de TOS era muy elevada, a pesar del tratamiento con anfotericina B. Los resultados preliminares obtenidos con voriconazol, en uso compasivo, en pacientes con estas infecciones fueron prometedores. Voriconazol se administró durante una media de 80 días a cuatro pacientes con infección invasora por *A. fumigatus* y a otro paciente con infección ocular invasora por *S. apiospermum*. Todos estos pacientes habían recibido previamente una formulación lipídica de anfotericina B y los cultivos fueron persistentemente positivos a pesar de una dosis acumulada de 3 g [5]. Se observó una respuesta clínica a voriconazol en todos los pacientes (tres con una respuesta completa, dos con una respuesta parcial) y se constató una respuesta microbiológica en todos los pacientes menos en uno. Además, se observó una buena correlación entre la CMI de voriconazol y la respuesta. Sin embargo, en todos los pacientes se detectó un incremento en los niveles de fármacos inmunosupresores (tacrolimus o ciclosporina). En otro estudio [2], en el que voriconazol se utilizó en un programa de uso compasivo, 35 (78%) de los pacientes tenían infecciones invasoras por *Aspergillus*, tres (7%) tenían infecciones por *Fusarium* y dos (4%) sufrían infecciones por *Scedosporium*. Las tasas de respuesta global fueron nueve respuestas completas (20%), 17 respuestas parciales, (38%), 15 fracasos (33%) y cuatro pacientes con intolerancia (9%). En siete de ocho pacientes (88%) con enfermedad de senos paranasales o del SNC, se observó una estabilización de la IFI. Durante un total de 9.128 días de tratamiento, sólo se observaron cuatro acontecimientos adversos graves considerados relacionados.

Un aspecto interesante, hasta ahora poco definido, es el uso de voriconazol en regímenes de tratamiento com-

binado con otros antifúngicos, especialmente equinocandinas, en los pacientes con TOS. Aunque no se dispone de estudios randomizados prospectivos de tratamiento antifúngico combinado en pacientes con TOS, recientemente se han aportado datos sobre la eficacia de la combinación de voriconazol más caspofungina en el tratamiento primario de la AI en trasplantados [26]. En este estudio multicéntrico (15 centros, 13 en EE.UU. y dos en Madrid) entre los años 2003-2005 se compararon los pacientes trasplantados que recibieron voriconazol y caspofungina (n = 40) como tratamiento de inicio de la AI (probada o probable) frente a un grupo control de una cohorte de receptores de trasplante consecutivos entre 1999-2002 que recibieron una formulación lipídica de anfotericina B (n = 47). Además del objetivo primario, la supervivencia a los 90 días, se estudió también la correlación de las pruebas antifúngicas in vitro de los aislamientos de *Aspergillus* al tratamiento de combinación con el resultado clínico. La distribución de los diferentes tipos de trasplante incluidos fue la siguiente: 22 con TP, 59 con TOS no pulmonar y seis con TOS de múltiples órganos (Tabla 2). La supervivencia a los tres meses fue del 67,5% en los casos (tratamiento combinado) frente al 51% en los controles (HR 0,58, IC 95%, 0,30-1,14, p = 0,117). Sin embargo, cuando se realizó el análisis por subgrupos, en los enfermos trasplantados con fallo renal (p = 0,02) o con infección por *A. fumigatus* (p = 0,019), el tratamiento combinado se asoció de forma independiente con una mejoría en la supervivencia a los 90 días en el análisis multivariado (Figura 2). Estos hallazgos son muy interesantes porque el fallo renal en el TOS es uno de los factores de riesgo de más peso asociado a mortalidad en la AI, y con la terapia combinada se mejoraría la supervivencia en estos casos. La otra observación de este estudio, la de mayor supervivencia en los pacientes con infección por *A. fumigatus*, no tiene una explicación clínica clara. De hecho, pese a los resultados positivos de los estudios in vitro, si *A. fumigatus* es más sensible a esta combinación antifúngica in vivo es un fenómeno desconocido hasta ahora. Se determinó también la presencia de sinergia in vitro en el 32% de los aislamientos evaluados (7/22), siendo en el resto de carácter aditivo o indiferente, pero no se detectó antagonismo. No hubo correlación entre las interacciones de los antifúngicos in vitro y la supervivencia, posiblemente reflejo de factores propios del huésped que afectan al resultado final. De hecho, hubo pacientes que fallecieron, pese al resultado positivo del estudio de sinergia. En cuanto a los efectos adversos, hubo un incremento de los niveles de fármacos inhibidores de la calcineurina en el 45% de los casos, trastornos gastrointestinales en el 27%, alteraciones visuales en el 15%, exantema en el 5% y alucinaciones en otro 5%. A partir de los resultados de este único trabajo de combinación de antifúngicos en pacientes con TOS, se desprende que, si no todos, al menos puede que existan algunas subpoblaciones de trasplantados con posibilidad de beneficiarse de esta estrategia en el tratamiento primario de la AI, como son los infectados por cepas de *A. fumigatus* y aquellos con insuficiencia renal, en los cuales podría disminuir la mortalidad. Los resultados en que se basa esta conclusión parten de un único estudio no aleatorizado y deberían ser confirmados por otros estudios prospectivos. Por otro lado, los estudios de sinergia in vitro no se correlacionaron con la evolución clínica y la respuesta in vivo.

El tratamiento antifúngico combinado también es recomendado en la criptococosis neuromeningea y/o diseminada de los TOS. Sin embargo, la experiencia con voriconazol en la criptococosis del SNC es muy limitada [15], tanto en uso individual como combinado y, en principio, debe elegirse el tratamiento con anfotericina B más fluo-

**Tabla 2.** Tratamiento antifúngico combinado en pacientes con aspergilosis invasora y trasplante de órgano sólido: características de ambos brazos de tratamiento en la serie (modificado de [26]).

Variable	Combinación (Voriconazol + Caspofungina) n = 40	Control (Anfotericina B lipídica) n = 47	Valor de p
Edad, años	48,0	51,4	0,3
Hombre	47,5%	68%	0,05
Tipo de trasplante			
Hígado	20% (8/40)	34% (16/47)	0,1
Corazón	22,5% (9/40)	19% (9/47)	0,8
Riñón	10% (4/40)	25,5% (12/47)	0,06
Pulmón	32,5% (13/40)	19% (9/47)	
Otros	15% (6/40)	2,5% (1/47)	0,2
Inmunosupresión			
Tacrolimus	80%	70%	0,2
Ciclosporina A	15%	25,5%	0,2
Insuficiencia renal	42,5% (17/34)	44,7% (21/38)	0,8
Tipo de infección			
Definitiva	55%	51%	0,8
Pulmonar	92,5%	87%	0,3
Diseminada	10%	13%	0,5



**Figura 2.** Tratamiento antifúngico combinado en pacientes con aspergilosis invasora (AI) y trasplante de órgano sólido (TOS): supervivencia global de la serie a los 90 días y en subgrupos determinados (modificado de [26]).

tosina, o bien con fluconazol, sobre todo en enfermos con hipertensión endocraneal, alteración progresiva del estado mental o incremento del recuento de polimorfonucleares en el líquido cefalorraquídeo (LCR). Aunque actualmente no puede recomendarse el uso de voriconazol para el tratamiento de pacientes con TOS afectados de meningitis criptocócica, su adecuada actividad in vitro frente a *C. neoformans*, su buena distribución en el LCR y los resultados obtenidos en pacientes con infección por el VIH lo convierten en un fármaco potencialmente útil [15]. Por otro lado, la información disponible no apoya el empleo de tratamiento antifúngico combinado en la candidiasis invasora o en la candidemia de los pacientes con TOS.

En relación a los mohos emergentes, como los géneros *Fusarium* y *Scedosporium*, voriconazol constituye uno de los elementos clave en el tratamiento combinado de las IFI por estos hongos multiresistentes en pacientes inmunodeprimidos, incluyendo aquellos con TOS. No obstante, no se ha obtenido un impacto sobre la evolución en pacientes con TOS e infección por *Scedosporium* tratados con combinación de antifúngicos que incluían voriconazol. Sin embargo, la combinación de voriconazol y terbinafina [15]

puede ser una opción interesante y útil en casos de infección por *Scedosporium prolificans* en pacientes trasplantados, pese a las innumerables interacciones con los inmunosupresores que obligaría a una estrecha monitorización.

En otra forma de estrategia de terapia combinada, voriconazol ha mostrado un papel relevante en el tratamiento de la aspergilosis del SNC en conjunto con los procedimientos neuroquirúrgicos. La mortalidad de la aspergilosis del SNC es muy alta, cercana al 90-100%, e interesa valorar el papel de antifúngicos, como voriconazol, que penetren suficientemente en el SNC. En un estudio retrospectivo se ha evaluado la evolución y supervivencia de 81 pacientes con aspergilosis del SNC (48 probadas, 33 probables) tratados con voriconazol [20]. El 96% de los enfermos (78/81) había recibido pretratamiento antifúngico con otros fármacos durante una media de 31 días, principalmente con anfotericina B o itraconazol. Aunque la mayoría de los enfermos de esta serie eran pacientes con TPH u oncohematológicos (55%), 11 eran receptores de un TOS (14%). Se consiguieron respuestas parciales y completas en el 35% de los pacientes, pero éstas fueron variables según el grupo de enfermedades subyacentes: 16% en TPH, 54% en neoplasias hematológicas, 36% en TOS, 45% en inmunosupresión crónica y 50% en otras patologías. Un 31% de los enfermos con aspergilosis del SNC sobrevivieron durante un periodo medio de observación de 390 días. En los pacientes con TOS y aspergilosis del SNC, siete de los 11 (64%) fallecieron debido a la infección por *Aspergillus*. Hubo 31 pacientes que fueron sometidos además a procedimientos neuroquirúrgicos (resección del absceso con craneotomía, drenaje del absceso, *shunt* de derivación ventriculoperitoneal o colocación de reservorio de Omayá), mostrando el análisis multifactorial que esta estrategia de combinación médico-quirúrgica se asoció con mejora de la supervivencia (*risk ratio* 2,1, 1,1-3,0%,  $p = 0,02$ ) y, probablemente, constituye la mejor aproximación al tratamiento de la aspergilosis del SNC en pacientes inmunodeprimidos.

Por todo lo comentado, voriconazol puede considerarse un tratamiento eficaz y seguro de las IFI en receptores de TOS. Sin embargo, para evitar la toxicidad es preciso monitorizar y ajustar las dosis de los inmunosupresores, aspecto que se comentará más detalladamente en el siguiente apartado.

### Inmunosupresores e interacciones con voriconazol

Voriconazol, al igual que otros azoles, actúa inhibiendo la enzima fúngica lanosterol 14-alfa-desmetilasa dependiente del citocromo P450 (CYP450). De esta forma, se bloquea la síntesis de los esteroides necesarios para la estructura funcional de la membrana fúngica. La posibilidad de interacciones farmacológicas con voriconazol es alta debido a su extenso metabolismo hepático por parte de las isoenzimas CYP2C19, CYP2C9, CYP3A4 [4,15]. Los fármacos metabolizados a través del CYP450 pueden interactuar con voriconazol, afectándose las concentraciones de dichos fármacos o, incluso, la de voriconazol, dado que éste actúa tanto como inhibidor de las isoenzimas mencionadas que como sustrato de las mismas. De hecho, varios de los inmunosupresores de uso en primera línea del TOS presentan importantes interacciones con voriconazol, debido a que éste inhibe el metabolismo mediado por CYP3A4. La administración conjunta con el grupo de los anticalcineurínicos, ciclosporina A (CsA) y tacrolimus (Tac), produce un aumento de sus concentraciones plasmáticas, lo que obliga a reducir las dosis de estos inmunosupresores. Con respecto a CsA, su área bajo la

curva aumenta hasta un 70%, lo que exige una disminución de la dosis que el paciente tomaba de CsA en un 50%, y lleva a monitorizar sus niveles para evitar la sobreinmunosupresión o la toxicidad. Respecto a Tac, la inhibición de las isoenzimas es aún mayor, aconsejándose reducir la dosis a un tercio de la que se administraba cuando se inició el voriconazol e igualmente monitorizar los niveles plasmáticos del inmunosupresor.

Respecto a los inhibidores de mTOR (*mammalian target of rapamycin*, una proteína-quinasa serina/treonina), sirolimus y everolimus, su administración conjunta con voriconazol está contraindicada, por la potente inhibición del metabolismo de los mismos, y el consiguiente aumento de las concentraciones plasmáticas de estos inmunosupresores. No obstante, en el último congreso de la *International Society for Heart & Lung Transplantation* (ISHLT año 2007) se presentó una comunicación sobre la administración conjunta de sirolimus y voriconazol con las recomendaciones sobre el ajuste de las dosis [31]. Otros fármacos empleados en el TOS, como macrólidos (azitromicina, eritromicina) y prednisolona, aumentan ligeramente la exposición a voriconazol, pero no requieren ajuste de la dosis.

Recientemente se ha comunicado el alargamiento del intervalo QT en pacientes con quimioterapia por leucemia junto con tratamiento con voriconazol. En general, se atribuye a las múltiples interacciones entre los fármacos, no exclusivamente al voriconazol. No obstante, el paciente con TOS posee un alto riesgo para desarrollar arritmias por las múltiples medicaciones prescritas que favorecen la prolongación del intervalo QT. Además, en ellos, coexisten alteraciones hidroelectrolíticas, como la hipokaliemia, o el uso de omeprazol (incrementa los niveles de voriconazol) que favorecen, junto con muchos otros fármacos la aparición de arritmias y alargamiento del QT [31].

Toda esta serie de interacciones entre voriconazol y algunos fármacos inmunosupresores, la posibilidad de toxicidades y el metabolismo variable del antifúngico debido al papel de los polimorfismos genéticos, ha derivado en la opinión de que sería conveniente monitorizar las concentraciones plasmáticas de este azol para el seguimiento tanto de su eficacia como de su toxicidad. Se aconseja realizar la monitorización de niveles de voriconazol a partir del séptimo día de tratamiento, extrayendo la muestra en el momento del valle terapéutico, el cual debería estar en valores de 2-6 mg/ml. Un reciente trabajo aconseja, en pacientes con TPH, la monitorización de niveles de voriconazol para evitar concentraciones subterapéuticas, dado que la correlación entre la dosis del antifúngico y niveles plasmáticos es débil, y entre un 25-65% de los niveles están potencialmente asociados a baja probabilidad de respuesta [28]. Sin embargo, el problema reside en la dificultad de acceso a los métodos para determinar los niveles plasmáticos de voriconazol con facilidad, rapidez y comodidad, y el retraso en disponer a tiempo de la información precisa sobre las concentraciones plasmáticas con el fin de tomar las decisiones oportunas y realizar los ajustes de dosis necesarios.

### Conclusiones

Aunque la mayoría de los estudios aquí comentados sobre profilaxis y/o tratamiento con voriconazol de los diferentes tipos de IFI en pacientes receptores de TOS no llegan a alcanzar la máxima categoría de la evidencia científica (A-I, A-II o B-I) según criterios de los CDC (Centers of Diseases Control and Prevention) o de la IDSA (Infectious Diseases Society of America), sí son capaces de ilustrar la favorable y esperada aportación que este nuevo anti-

fúngico ha supuesto para enfermos tan complejos. La fuerza de las pruebas en sí mismas es moderada para apoyar unas recomendaciones determinadas a favor del uso de voriconazol en algunos contextos y escenarios del paciente con TOS, pero, en el conjunto de la calidad de los estudios y ensayos expuestos globalmente, vislumbramos las posibilidades potenciales que este fármaco podrá tener en las estrategias terapéuticas frente a las micosis invasoras graves de los pacientes trasplantados. Para superar el listón

de las evidencias disponibles hasta ahora (categorías B-II, B-III, C-II, C-III) en este grupo de enfermos, serán necesarios futuros estudios prospectivos, randomizados y bien diseñados con voriconazol que permitan obtener conclusiones caracterizadas por una mayor solidez, pese a las dificultades metodológicas y de inclusión de pacientes que, intrínsecamente, acompañan a estos ensayos sobre profilaxis y tratamiento de las infecciones fúngicas.

## Bibliografía

- Almyroudis NG, Sutton DA, Linden P, Rinaldi MG, Fung J, Kusne S. Zygomycosis in solid transplant organ recipients in a tertiary transplant center and review of the literature. *Am J Transplant* 2006; 6: 2365-2374.
- Baden LR, Katz JT, Fishman JA, Koziol C, DelVecchio A, Doran M, Rubin RH. Salvage therapy with voriconazole for invasive fungal infections in patients failing or intolerant to standard antifungal therapy. *Transplantation* 2003; 76: 1632-1637.
- Capitano B, Potoski BA, Husain S, Zhang S, Paterson DL, Studer SM, McCurry KR, Venkataramanan R. Intrapulmonary penetration of voriconazole in lung transplant patients. *J Heart Lung Transplant* 2005; 24: S109.
- Christians U, Jacobsen W, Benet LZ, Lampen A. Mechanisms of clinically relevant drug interactions associated with tacrolimus. *Clin Pharmacokinet* 2002; 41: 813-851.
- Fortun J, Martin-Davila P, Sanchez MA, Pintado V, Alvarez ME, Sánchez-Sousa A, Moreno S. Voriconazole in the treatment of invasive mold infections in transplant recipients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2003; 22: 408-413.
- Gavalda J, Len O, San Juan R, Aguado JM, Fortun J, Lumbreras C, Moreno A, Munoz P, Blandes M, Ramos A, Rufi G, Gurgui M, Torre-Cisneros J, Montejo M, Cuenca-Estrella M, Rodríguez-Tudela JL, Pahissa A; RESITRA (Spanish Network for Research on Infection in Transplantation). Risk factors for invasive aspergillosis in solid-organ transplant recipients: a case control study. *Clin Infect Dis* 2005; 41: 52-59.
- Herbrecht R, Denning DW, Patterson TF, Bennett JE, Greene RE, Oestmann JW, Kern WV, Marr KA, Ribaud P, Lortholary O, Sylvester R, Rubin RH, Wingard JR, Stark P, Durand C, Caillot D, Thiel E, Chandrasekar PH, Hodges MR, Schlamm HT, Troke PF, de Pauw B; Invasive Fungal Infections Group of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer and the Global Aspergillus Study Group. Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. *N Engl J Med* 2002; 347: 408-415.
- Husain S, Alexander BD, Muñoz P, Avery RK, Houston S, Prueett T, Jacobs R, Dominguez EA, Tollemar JG, Baumgarten K, Yu CM, Wagener MM, Linden P, Kusne S, Singh N. Opportunistic mycelial fungal infections in organ transplant recipients: emerging importance of non-*Aspergillus* mycelial fungi. *Clin Infect Dis* 2003; 37: 221-229.
- Husain S, Munoz P, Forrest G, Alexander BD, Somani J, Brennan K, Wagener MM, Singh N. Infections due to *Scedosporium apiospermum* and *Scedosporium prolificans* in transplant recipients: clinical characteristics and impact of antifungal agent therapy on outcome. *Clin Infect Dis* 2005; 40: 89-99.
- Husain S, Zaldonis D, Kusne S, Kwak EJ, Paterson DL, McCurry KR. Variation in antifungal prophylaxis strategies in lung transplantation. *Transpl Infect Dis* 2006; 8: 213-218.
- Husain S, Paterson DL, Studer S, Pilewski J, Crespo M, Zaldonis D, Shutt K, Pakstis DL, Zeevi A, Johnson B, Kwak EJ, McCurry KR. Voriconazole prophylaxis in lung transplant recipients. *Am J Transplant* 2006; 6: 3008-3016.
- Kotloff RM, Ahya VN, Crawford SW. Pulmonary complications of solid organ and hematopoietic stem cell transplantation. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170: 22-48.
- Marik PE. Fungal infections in solid organ transplantation. *Expert Opin Pharmacother* 2006; 7: 297-305.
- Musk M, Chambers D, Chin W, Murray R, Gabbay E. Successful treatment of disseminated *Scedosporium* infection in 2 lung transplant recipients: Review of the literature and recommendations for management. *J Heart Lung Transplant* 2006; 25: 1269-1272.
- Pemán J, Salavert M, Cantón E, Jarque I, Román E, Zaragoza R, Viudes A, Gobernado M. Voriconazole in the management of nosocomial invasive fungal infections. *Therapeutics and Clinical Risk Management* 2006; 2: 1-30.
- Perloth MG, Miller J. *Pseudoallescheria boydii* pneumonia and empyema a rare complication of heart transplantation cured with voriconazole. *J Heart Lung Transplant* 2004; 23: 647-649.
- Philips JA, Marty FM, Stone RM, Koplan BA, Katz JT, Baden LR. Torsades de pointes associated with voriconazole use. *Transplant Infectious Dis* 2007; 9: 33-36.
- Sahi H, Avery RK, Minai OA, Hall G, Metha AC, Raina P, Budev M. *Scedosporium apiospermum* (*Pseudoallescheria boydii*) infection in lung transplant patients. *J Heart Lung Transplant* 2007; 26: 350-356.
- San Juan Garrido R, Aguado JM, Lumbreras C, Díaz-Pedroche C, López-Medrano F, Lizasoain M, Gavalda J, Montejo M, Moreno A, Gurgui M, Torre-Cisneros J; RESITRA Network, Spain. Incidence, clinical characteristics and risk factor late infection in solid organ transplant recipients. Data from RESITRA study group. *Am J Transplant* 2007; 7: 964-971.
- Schwartz S, Ruhnke M, Ribaud P, Corey L, Driscoll T, Cornely OA, Schuler U, Lutsar I, Troke P, Thiel E. Improved outcome in central nervous system aspergillosis, using voriconazole treatment. *Blood* 2005; 106: 2641-2645.
- Segal BH, Walsh TJ. Current approaches to diagnosis and treatment of invasive aspergillosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173: 707-717.
- Singh N. Fungal infections in the recipients of solid organ transplantation. *Infect Dis Clin North Am* 2003; 17: 113-134.
- Singh N, Husain S. *Aspergillus* infections after lung transplantation: clinical differences in type of transplant and implications for management. *J Heart Lung Transplant* 2003; 22: 258-266.
- Singh N, Paterson DL. *Aspergillus* infections in transplant recipients. *Clin Microbiol Rev* 2005; 18: 44-69.
- Singh N, Limaye A, Forrest G, Safdar N, Muñoz P, Pursell K, Houston S, Rosso F, Montoya JG, Patton PR, Del Busto R, Aguado JM, Wagener MM, Husain S. Late-onset invasive aspergillosis in organ transplant recipients in the current era. *Med Mycol* 2006; 44: 445-449.
- Singh N, Limaye AP, Forrest G, Safdar N, Muñoz P, Pursell K, Houston S, Rosso F, Montoya JG, Patton PR, Del Busto R, Aguado JM, Fisher RA, Klintmalm GB, Miller R, Wagener MM, Lewis RE, Kontoyiannis DP, Husain S. Combination of voriconazole and caspofungin as primary therapy for invasive aspergillosis in solid organ transplant recipients: A prospective, multicenter, observational study. *Transplantation* 2006; 81: 320-326.
- Sole A, Morant P, Salavert M, Pemán J, Morales P and the Valencia Lung Transplant Group. *Aspergillus* infections in lung transplant recipients: risk factors and outcome. *Clin Microbiol Infect* 2005; 11: 359-365.
- Trifilio S, Pennick G, Pi J, Zook J, Golf M, Kaniecki K, Singhal S, Williams S, Winter J, Tallman M, Gordon L, Frankfurt O, Evens A, Mehta J. Monitoring plasma voriconazole levels may be necessary to avoid subtherapeutic levels in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Cancer* 2007; 109: 1532-1535.
- Trullas JC, Cervera C, Benito N, de la Bellacasa JP, Agusti C, Rovira M, Mas A, Navasa M, Cofan F, Ricart MJ, Pérez-Villa F, Moreno A. Invasive pulmonary aspergillosis in solid organ and bone marrow transplant recipients. *Transplant Proc* 2005; 37: 4091-4093.
- Viscoli C. Combination therapy for invasive aspergillosis. *Clin Infect Dis* 2004; 39: 803-805.
- Windham H, Lee JY, Hays SR, Leard LE, Golden JA, de Marco T, Hoopes C, Boettger RF. Sirolimus dose adjustment in heart and lung transplant recipients on voriconazole therapy. *J Heart Lung Transplant* 2007; 26: S228.
- Wieland T, Liebold A, Jagiello M, Retzl G, Birnbaum DE. Superiority of voriconazole over amphotericin B in the treatment of invasive aspergillosis after heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2005; 24: 102-104.
- Zoumot Z, Carby M, Hall AV. Radiological resolution of cavitating *Aspergillus fumigatus* infection following treatment with oral voriconazole in two lung transplant recipients. *J Eur Soc Organ Transplant* 2006; 19: 688-690.