

Anfotericina B liposomal: 20 años en España

Comentado por:

Pedro M Olaechea
Astigarraga

Servicio de Medicina
Intensiva

Hospital

Galdakao-Usansolo.

Epidemiology, diagnosis and treatment of fungal respiratory infection in the critically ill patients

Garnacho-Montero J, Olaechea P, Alvarez-Lerma F, Alvarez-Rocha L, Blanquer J, Galván B et al.

Rev Esp Quimioter 2013; 26: 173-88

El artículo "Epidemiology, diagnosis and treatment of fungal respiratory infection in the critically ill patients" fue publicado en el año 2013 en la Revista Española de Quimioterapia dentro de la sección "stay of art" de dicha revista, siendo su primer autor el Dr. José Garnacho-Montero¹.

El objetivo del artículo fue el de elaborar unas recomendaciones prácticas basadas en la evidencia (cuando existía), o en la opinión de expertos, en el manejo de la infección respiratoria fúngica invasiva causada por *Candida* spp., *Aspergillus* spp. y Zigomicetos en pacientes críticos incluyendo los pacientes con trasplantes de órganos sólidos. Debido a la afectación pulmonar predominante, el artículo se centró principalmente en *Aspergillus*, haciendo mención más superficial a levaduras y a mucorales.

Los 12 autores que participaron en la redacción pertenecen a dos Sociedades científicas: la Sociedad Española de Quimioterapia (SEQ) y la Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias (SEMICYUC), aunque no representaban propiamente a dichas Sociedades. Tras una reunión en marzo de 2012, se elaboró un documento que fue sometido a sucesivas correcciones hasta ser aprobado por los autores, recogiendo la opinión mayoritaria. No se utilizaron escalas de graduación de la evidencia o de las recomendaciones.

Ya se reconocía en la introducción del artículo, que la mayoría de la información que se tiene en infección fúngica respiratoria procede de lo acontecido en pacientes oncohematológicos, y que esta información no siempre es extrapolable a la población de pacientes críticos.

RESUMEN

Epidemiología. Aunque los aislamientos de levaduras en secreciones respiratorias no son infrecuentes en el paciente intubado, las evidencias hasta el año 2013 (y posteriores) no apoyan la existencia de neumonía causada por *Candida* spp. independientemente de la especie y de la cuantía de la colonización por lo que no debe iniciarse tratamiento.

Sin embargo, el aislamiento de *Aspergillus* (más frecuentemente *A. fumigatus*) adquiere mucha mayor relevancia clínica, sobre todo cuando se diagnostica una aspergilosis pulmonar invasiva (API). Esta infección se desarrolla casi exclusivamente en pacientes con factores de riesgo, que pueden graduarse como alto, mediano o bajo². La neutropenia en pacientes oncohematológicos y la enfermedad obstructiva crónica (EPOC) especialmente, la tratada con esteroides entre los pacientes no inmunodeprimidos, son los dos factores más prevalentes en los pacientes críticos.

Otro grupo de pacientes de riesgo son los pacientes trasplantados, principalmente los receptores pulmonares y hepáticos. En los pacientes trasplantados pulmonares es también muy frecuente la colonización aspergilar lo que ha llevado a recomendar medidas de profilaxis mediante antifúngicos inhalados, como se refirió al final del artículo al que hacemos referencia.

La infección pulmonar por *Rhizopus*, *Mucor* y *Leichthemia* afecta igualmente a pacientes profundamente neutropénicos y a aquellos tratados durante largo tiempo con voriconazol. Afortunadamente son infecciones muy infrecuentes en pacientes ingresados en UCI, ya que la mortalidad es muy elevada.

Diagnóstico. Se dividió el proceso diagnóstico en tres apartados que abarcaba la clínica, las pruebas de imagen y la microbiología, centrándose en la API en el paciente crítico.

Correspondencia:
Pedro M Olaechea Astigarraga.
Servicio de Medicina Intensiva.
Hospital Galdakao-Usansolo.
48960. Galdakao-Vizcaya.
Tfno: 94.400.7018
E-mail: pedromaria.olaecheaastigarrag@osakidetza.eus

La clínica de la API es inespecífica con fiebre e insuficiencia respiratoria. Igualmente, la radiografía de tórax es inespecífica, mostrando infiltrados bilaterales, a veces con presencia de nódulos. La utilidad de TAC torácico en el paciente no neutropénico es mucho menor que en el paciente neutropénico. El lavado broncoalveolar (LBA) es la muestra con mayor sensibilidad para el aislamiento de *Aspergillus*, aumentando la probabilidad de demostrar infección fúngica invasiva a medida que aumenta el número de muestras positivas. Solo el 50 % de los pacientes oncohematológicos diagnosticados de API tienen aislamientos positivos, por lo que es necesario tener un alto grado de sospecha y llevar a cabo determinaciones no basadas en el cultivo. Entre esas técnicas, la determinación de galactomanano (componente de la pared fúngica) es la más frecuentemente empleada. La sensibilidad varía según el tipo de muestra, siendo menor para la determinación en suero con respecto al LBA y mayor en enfermos neutropénicos con respecto a pacientes con EPOC no inmunodeprimidos. En pacientes críticos, utilizando un punto de corte $> 0,5$ la sensibilidad y especificidad de la determinación de galactomanano en LBA fue de 88 y 87 % respectivamente, mientras que la sensibilidad de la misma determinación en suero fue solo del 41 %. Se han descrito falsos positivos al aplicar esta técnica en muestras de pacientes que están siendo tratados con piperacilina-tazobactam. Otras técnicas como la determinación de 1,3 β -D glucano o la determinación de PCR presentan problemas de sensibilidad o de estandarización de la metodología respectivamente, por lo que no son tan frecuentemente usadas. Estos datos apoyan la recomendación de realización de LBA con cultivo y determinación de galactomanano en pacientes con factores de riesgo y clínica sugestiva.

Colonización versus infección. El gran dilema. En el artículo al que nos estamos refiriendo se hace una amplia disertación sobre este problema del aislamiento, buscado o incidental, de *Aspergillus spp.* Se presenta, como novedad, un algoritmo de actuación en caso de hallarnos ante un paciente con insuficiencia respiratoria, factores de riesgo intermedios o altos y aislamiento de *Aspergillus* en alguna muestra respiratoria.

La probabilidad de que la muestra respiratoria represente una colonización o una verdadera infección depende del tipo de paciente y de los factores de riesgo que presente, como se ha visto con anterioridad. Puede cifrarse en un 72 % de probabilidades en pacientes neutropénicos, 55% en pacientes con trasplante de órgano sólido y 22 % en pacientes con EPOC. Cuando se analiza prospectivamente el aislamiento de *Aspergillus* en muestras obtenidas en pacientes ingresados en un hospital general, solo el 10 % corresponden a pacientes con API. En el caso de pacientes críticos, la confirmación de API oscila entre el 25 % y el 70 %, dependiendo del tipo de paciente. En cualquier caso, el aislamiento de *Aspergillus* en una muestra respiratoria de un paciente crítico se asocia con un mal pronóstico, independientemente de que se trate de una infección o una colonización.

En el artículo se insiste en la necesidad de confirmar el aislamiento mediante la obtención de una segunda muestra y realizar mientras tanto otras aproximaciones diagnósticas como la realización de un TAC y la determinación de galactomanano en sangre o LBA para confirmar o descartar el diagnóstico.

Vandewoude et al.³ desarrollaron en el año 2006 un algoritmo de criterios diagnósticos de aspergilosis en pacientes críticos. Ese algoritmo fue validado años más tarde en un estudio multicéntrico con 524 pacientes en los que tenían al menos una muestra positiva⁴. El algoritmo tenía una sensibilidad del 92 % y una especificidad del 61 % con valores predictivos positivos y negativos de 61% y 92 % respectivamente.

Uno de los problemas del algoritmo es que precisa de la positividad de la muestra respiratoria, aunque la API puede diagnosticarse en ausencia de cultivo positivo con muestras histológicas o con técnicas no basadas en el cultivo.

Tratamiento. Además de hacer un corto repaso de las distintas clases de antifúngicos, la revisión nuevamente se centra en la API. En el paciente crítico con insuficiencia respiratoria y aislamiento en una muestra respiratoria, la necesidad de iniciar tratamiento antifúngico frente a *Aspergillus* está determinada por la presencia de factores de riesgo (alto o intermedio). La urgencia de inicio de tratamiento lo determina la clínica, es decir la presencia de insuficiencia respiratoria grave o el shock séptico.

Voriconazol intravenoso es el tratamiento de elección de la mayoría de las guías que se examinaron hasta el momento de publicación del artículo de revisión, pero se identifican cuatro situaciones en las que no es recomendable la administración de voriconazol y el tratamiento debe iniciarse con anfotericina B liposomal. Estas situaciones son: a) tratamientos concomitantes con fármacos metabolizados por citocromos CYP3A4 o 2C9 (carbameceptina, barbitúricos, fenotoina, rifamicinas entre otros); b) tratamientos concomitantes con fármacos que prolongan el QT en el ECG (citalopram, difenhidramina, fluoxetina, metronidazol, ondasetron, macrólidos entre otros); c) insuficiencia hepática grave (estadío Child C); y d) filtrado glomerular por debajo de 50 ml/min.

En el texto del artículo se hace una descripción más pormenorizada de estas limitaciones del empleo de voriconazol debido a sus características farmacocinéticas (principalmente interacciones) y de los efectos adversos asociados a ambos fármacos. Se hizo una recomendación de la monitorización de los niveles de voriconazol a partir del tercer a quinto día de tratamiento.

Se recomendó que en pacientes críticos con grave insuficiencia respiratoria y/o afectación hemodinámica grave se iniciara tratamiento combinado con dos antifúngicos (voriconazol o anfotericina liposomal o caspofungina). Las evidencias en las que se basa esta recomendación son escasas, pero la posibilidad de fallo de tratamiento (por ejemplo por niveles insuficientes de voriconazol) en un paciente gravemente en-

fermo no da oportunidad de reconsiderar la terapia y aplicar tratamientos de rescate.

También se hicieron consideraciones (mediante el algoritmo) para el caso de que el paciente no tuviera factores de riesgo y se tuviera que esperar el resultado de una segunda muestra respiratoria. Si éste es negativo, se deben buscar otras causas de la insuficiencia respiratoria, mientras que si es positivo, aún en ausencia de factores de riesgo intermedio o alto, pero con presencia de clínica e imagen radiológica compatible con API se debe iniciar el tratamiento, con las mismas consideraciones que las expresadas en el apartado anterior. Finalmente, se considera que la presencia de dos muestras positivas, aún en ausencia de clínica o radiología sugiere la colonización bronquial por *Aspergillus* y valorar otras alternativas.

Con respecto al tratamiento de la mucormicosis, se recomienda iniciar el tratamiento con anfotericina B liposomal (tan pronto como se llegue al diagnóstico) a dosis más altas (5 a 10 mg/kg/día). Posaconazol o incluso caspofungina (que no tiene actividad frente a *Mucor*) puede ser una posibilidad de combinación junto con anfotericina B liposomal en los pacientes críticos, si bien, la mortalidad de los mismos, incluso con tratamiento combinado es muy elevada.

Profilaxis de la infección fúngica respiratoria. Se dedicó un apartado a la profilaxis de la infección fúngica respiratoria. Aunque no hay estudios de profilaxis en pacientes críticos no inmunodeprimidos, se hizo una somera revisión de la bibliografía relativa a la profilaxis de aspergilosis pulmonar invasiva en pacientes trasplantados pulmonares y neutropénicos.

RELEVANCIA ACTUAL Y EN EL MOMENTO DE LA PUBLICACIÓN

Es difícil medir el impacto de unas recomendaciones generales, como es el artículo que estamos haciendo referencia. Ha sido citado 9 veces en revistas indexadas en Pubmed Central, en todas ellas por autores no españoles lo que apoya la utilidad de su publicación en inglés. El verdadero beneficio de las recomendaciones vendría determinado por las consultas realizadas para resolución de dudas en la práctica clínica, lo que no es posible medir.

En su día, lo más llamativo fue la recomendación sobre la actitud diagnóstica hacia el paciente en el que se ha aislado una muestra respiratoria con *Aspergillus*. Dos revisiones recientes recogen este mismo esquema, pero aplicado a pacientes EPOC^{5,6}. También fue útil el esquema de selección del tratamiento antifúngico, priorizando la utilización de voriconazol pero especificando claramente cuáles deben ser los criterios para la selección de anfotericina B liposomal con argumentos que apoyan esta selección. Así mismo, el posicionamiento a favor del tratamiento combinado en caso de pacientes con API e insuficiencia respiratoria grave. Igualmente consideramos que fue útil, sobre todo por lo escaso y disperso de la literatura en el paciente crítico, de la aproximación epidemiológica, diagnóstica y terapéutica de las infecciones fúngicas respiratorias causadas por Zigomicetos.

En el mes de Junio de 2016, se ha publicado la actualización de las guías de la Infectious Disease of America (IDSA)⁷ para el diagnóstico y tratamiento de la aspergilosis. Sin pretender hacer una comparación entre ambas recomendaciones, sí que nos sirve para evaluar la relevancia actual de las recomendaciones que se hicieron entonces.

No hay aspectos novedosos en la epidemiología de las infecciones respiratorias fúngicas en el paciente crítico. Se mantienen los factores de riesgo habituales, aunque se está estudiando el polimorfismo genético en pacientes con otros factores de susceptibilidad a padecer aspergilosis como ocurre en algunos pacientes trasplantados, lo que podría abrir un nuevo campo de investigación epidemiológica. Se hace actualmente más hincapié en las formas crónicas de aspergilosis, aunque se trata de pacientes cuyo ingreso en UCI es poco probable.

Con respecto al diagnóstico, las recomendaciones españolas del año 2013 básicamente mantienen su actualidad ya que no han existido avances importantes en estos últimos tres años. Solamente es destacable, la utilidad de la combinación de pruebas⁸ (PCR y galactomanano en pacientes hematológicos, por ejemplo) como ayuda diagnóstica o la confirmación del papel que tiene la determinación de galactomanano en LBA en vez de sangre⁹.

Existe alguna novedad con respecto al tratamiento. Aunque siguiendo las anteriores recomendaciones de la IDSA de considerar voriconazol como tratamiento de elección y anfotericina B liposomal como alternativo, se añade isavuconzol también como alternativa, ambas como recomendación fuerte con moderado grado de evidencia. La inclusión de este azol es debido a la no inferioridad con respecto a voriconazol demostrado en el estudio SECURE publicado a principios del año 2016¹⁰. Los tratamientos de rescate se siguen dejando en el mismo nivel, tanto para caspofungina como micafungina, anfotericina B complejo lipídico, posaconazol e itraconazol. Se enfatiza en tratamientos coadyuvantes como mejoría del estado inmunitario (suspensión de inmunosupresores cuando sea posible o la cirugía).

Se han publicado más estudios sobre los problemas farmacocinéticos y efectos secundarios de voriconazol, aspectos que se apuntaban en el artículo de recomendaciones español. En estos años se ha publicado un estudio de tratamiento combinado¹¹ (anidulafungina con voriconazol) en el que se demuestra un beneficio marginal de la combinación de antifúngicos en un subgrupo de pacientes, pero este estudio no ha llevado a modificar sustancialmente la recomendación general de empleo de tratamiento combinado en algunos pacientes (recomendación débil, grado de evidencia moderado). Con respecto a la duración de tratamiento sigue recomendándose entre 6 y 12 semanas, a falta de estudios que hayan abordado este aspecto, aunque depende del grado de inmunosupresión y de la evidencia de mejoría clínica.

En conclusión, la mayoría de las recomendaciones presentadas en el artículo al que hacemos referencia, en el año 2013, mantienen su actualidad 3 años después. Tampoco es esperable que vaya a haber muchas modificaciones en los próximos años, al menos en lo que concierne al paciente crítico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Garnacho-Montero J, Olaechea P, Alvarez-Lerma F, Alvarez-Rocha L, Blanquer J, Galván B et al. Epidemiology, diagnosis and treatment of fungal respiratory infection in the critically ill patients. *Rev Esp Quimioter* 2013; 26:173-88
2. Dutkiewicz R, Hage A. *Aspergillus* infections in the critically ill. *Proc Am Thor Soc* 2010; 7:204-9.
3. Vandewoude KH, Blot SI, Depuydt P, Benoit D, Temmerman W, Colardyn F et al. Clinical relevance of *Aspergillus* isolation from respiratory tract samples in critically ill patients. *Crit Care* 2006; 10:R31
4. Blot SI, Taccone FS, Van den Abeele AM, Bulpa P, Meersseman W, Brusselsaers N et al. A clinical algorithm to diagnose invasive pulmonary aspergillosis in critically ill patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 186:56-64.
5. Barberán J, Mensa J. Invasive pulmonary aspergillosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Rev Iberoam Micol*. 2014; 31:237-41.
6. Barberán J, Candel FJ, Arribi A. How should we approach *Aspergillus* in lung secretions of patients with COPD? *Rev Esp Quimioter*. 2016; 29:175-82.
7. Patterson TF, Thompson GR, Denning DW, Fishman JA, Hadley S, Herbrecht R, et al. Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Aspergillosis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2016; 63:e1-e60
8. Aguado JM, Vázquez L, Fernández-Ruiz M, Villaescusa T, Ruiz-Camps I, Barba P, et al. Serum galactomannan versus a combination of galactomannan and polymerase chain reaction-based *Aspergillus* DNA detection for early therapy of invasive aspergillosis in high-risk hematological patients: a randomized controlled trial. *Clin Infect Dis*. 2015; 60:405-14.
9. Schroeder M, Simon M, Katchanov J, Wijaya C, Rohde H, Christner M et al. Does galactomannan testing increase diagnostic accuracy for IPA in the ICU? A prospective observational study. *Crit Care*. 2016; 20:139
10. Maertens JA, Raad II, Marr KA, Patterson TF, Kontoyiannis DP, Cornely OA, et al. Isavuconazole versus voriconazole for primary treatment of invasive mould disease caused by *Aspergillus* and other filamentous fungi (SECURE): a phase 3, randomised-controlled, non-inferiority trial. *Lancet*. 2016; 387(10020):760-9.
11. Marr KA, Schlamm HT, Herbrecht R, Rottinghaus ST, Bow EJ, Cornely OA, et al. Combination antifungal therapy for invasive aspergillosis: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2015; 162:81-9.