

Ponencia

Azoles: ¿profilácticos o terapéuticos?

I. Jarque

Servicio de Hematología, Hospital Universitario La Fe, Valencia

El momento actual es crucial para la profilaxis y el tratamiento de las infecciones fúngicas invasoras, ya que nunca ha habido tal abundancia de antifúngicos y tantas expectativas generadas por los nuevos fármacos como para dificultar la elección terapéutica, que debe basarse en la estimación apropiada del riesgo de estas infecciones en un paciente determinado (1, 2). Los factores implicados en el mayor riesgo de los pacientes hematológicos son complejos, pero el principal factor de riesgo para padecer una infección fúngica invasora es la neutropenia profunda y prolongada inducida por la quimioterapia antineoplásica. Aunque el hongo más frecuente en muchas series continúa siendo *Candida albicans*, diversas especies de *Candida* no *albicans* están aumentando de forma señalada su protagonismo en candidiasis invasoras, siendo particularmente llamativa la emergencia de *Candida krusei* observada en pacientes neutropénicos sometidos a profilaxis con fluconazol. En los receptores de trasplante de progenitores hematopoyéticos, la profilaxis con fluconazol ha producido un descenso significativo de la incidencia de candidemia (3, 4). La profilaxis con fluconazol se ha asociado con la disminución de *Candida tropicalis* y *C. albicans*, y ha sido el determinante más importante del incremento relativo de *C. krusei* y de *Candida glabrata*. Esta tendencia es más acusada en los pacientes con neoplasias hematológicas que en aquellos con tumores sólidos. Así, en el estudio de la EORTC sobre 249 episodios de candidemia en pacientes con cáncer, *C. albicans* fue el aislamiento más frecuente en pacientes con tumores sólidos (70% del total), pero el menos frecuente en los pacientes hematológicos (36%), que desarrollaron sobre todo infecciones por *Candida* no *albicans* (5). Por otra parte, el uso generalizado de profilaxis con azoles ha alterado el espectro de manifestaciones clínicas de la candidiasis, disminuyendo la incidencia de enfermedad hepatoesplénica y modificando los factores de riesgo de candidemia. En nuestra unidad, tras la introducción de la profilaxis sistemática con fluconazol a dosis bajas (100 mg/día) hubo un notable incremento de especies resistentes, fundamentalmente *C. krusei* (6), pero la tendencia creciente no se ha mantenido en los últimos años (Fig. 1). La disminución de la incidencia de candidemia tras la introducción de la profilaxis con azoles ha sido realmente destacable en los pacientes sometidos a trasplante de progenitores hematopoyéticos (Fig. 2).

En paralelo con el descenso de candidiasis invasoras en pacientes hematológicos se asiste a un incremento espectacular de las infecciones por *Aspergillus* (Fig. 3). Un factor que debe tenerse en cuenta en los receptores de trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos es la introducción de agentes terapéuticos efectivos y el desarrollo de pruebas diagnósticas apropiadas que han reducido la incidencia de la enfermedad por citomegalovirus y, por tanto, la mortalidad por este patógeno, que ha cedido el protagonismo a las infecciones fúngicas invasoras, especialmente a la aspergilosis. Además, el uso de factores de crecimiento hematopoyético ha acortado la duración de la neutropenia, por lo que en el periodo preinjerto la aspergilosis es menos frecuente, excepto en pacientes con infección previa. Por tanto, la profilaxis con fluconazol, a pesar

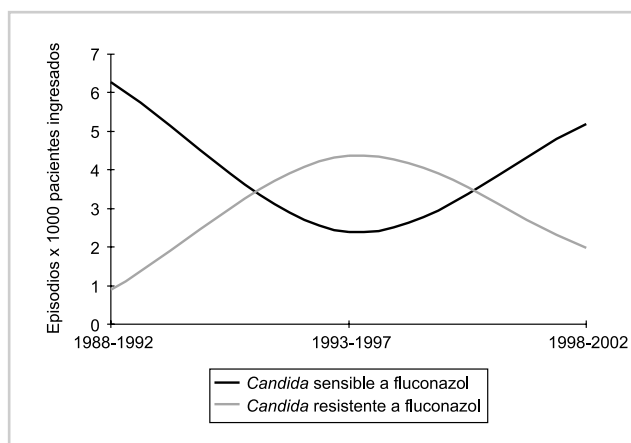


Figura 1. Incidencia de candidemia en pacientes hematológicos (Hospital Universitario La Fe, 1988-2002).

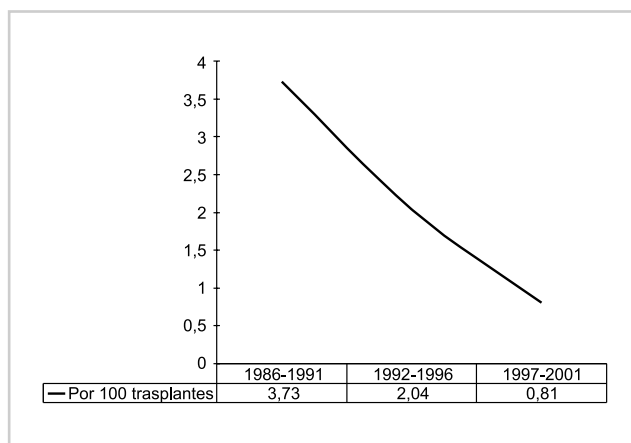


Figura 2. Candidemia en pacientes que han recibido un trasplante de progenitores hematopoyéticos (Hospital Universitario La Fe, 1986-2001).

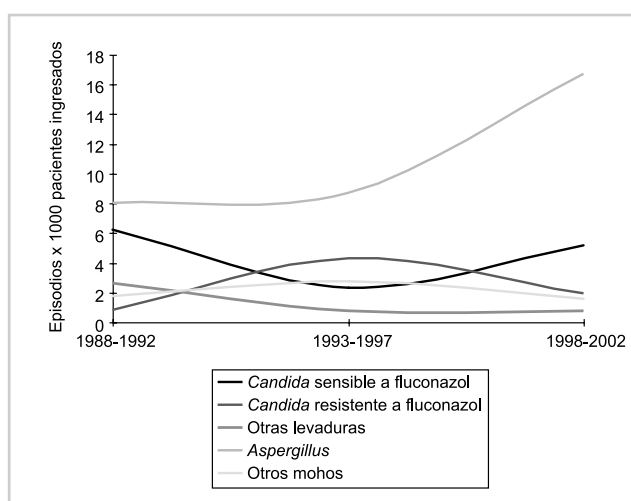


Figura 3. Incidencia de infecciones fúngicas invasoras en pacientes hematológicos (Hospital Universitario La Fe, 1988-2002).

de su limitado espectro de acción, puede ser suficiente y de hecho es la recomendada. Diversos estudios han demostrado que la mayoría de las infecciones por *Aspergillus* en los pacientes que han recibido un trasplante son tardías (7). Existen varias posibilidades de profilaxis en el periodo postinjerto: una opción sería administrar un antifúngico de amplio espectro desde el inicio del acondicionamiento y continuar durante el periodo de mayor riesgo (los primeros tres meses); otra sería pautar la profilaxis al inicio de la enfermedad del injerto contra el huésped aguda y continuarla hasta completar el tratamiento de inmunosupresión; y la tercera sería la administración prolongada de fluconazol, monitorizar la infección por *Aspergillus* mediante la detección de antígeno galactomanano o técnicas de biología molecular y, en caso de positividad, administrar tratamiento anticipado, en una estrategia similar a la que se usa para la infección por citomegalovirus.

Los nuevos triazoles, como el voriconazol, el ravuconazol y el posaconazol, tienen una excelente actividad frente a levaduras resistentes al fluconazol y mohos. La disponibilidad del voriconazol en formulación intravenosa y oral aporta la ventaja de poder realizar tratamiento secuencial, a largo plazo y en régimen ambulatorio. La comparación, en un ensayo clínico multicéntrico, de voriconazol ($n = 415$) y amfotericina B liposómica ($n = 422$) para el tratamiento antifúngico empírico de enfermos con neutropenia y fiebre persistente (72% con neoplasias hematológicas) muestra tasas de éxito similares (26% y 31%, respectivamente), pero menos infecciones fúngicas intercurrentes en los enfermos tratados con voriconazol (1,9%) en comparación con los que recibieron amfotericina B (5%), aparte de menor toxicidad relacionada con la infusión y menor nefrotoxicidad. Los resultados de este estudio han sido controvertidos debido a que el grupo de tratamiento con voriconazol no pudo satisfacer el objetivo compuesto principal y predefinido de no inferioridad, en comparación con la amfotericina B liposómica. Sin embargo, la infección fúngica de brecha o intercurrente demostrada fue menor en los tratados con voriconazol ($p = 0.02$) (8).

El tratamiento de la aspergilosis invasora es el principal reto de la terapia antifúngica actual y está sometido a una revisión continua, ya que en la estrategia terapéutica influyen tanto la disponibilidad de nuevos antifúngicos como los progresos en el diagnóstico precoz mediante la tomografía axial computarizada de alta resolución y la detección de antígeno galactomanano. Dada la alta mortalidad en los pacientes inmunosuprimidos (9), deben tomarse inmediatamente las medidas diagnósticas y recurrir a técnicas invasoras si es necesario. El tratamiento debe iniciarse con un diagnóstico de sospecha, sin necesidad de una prueba defi-

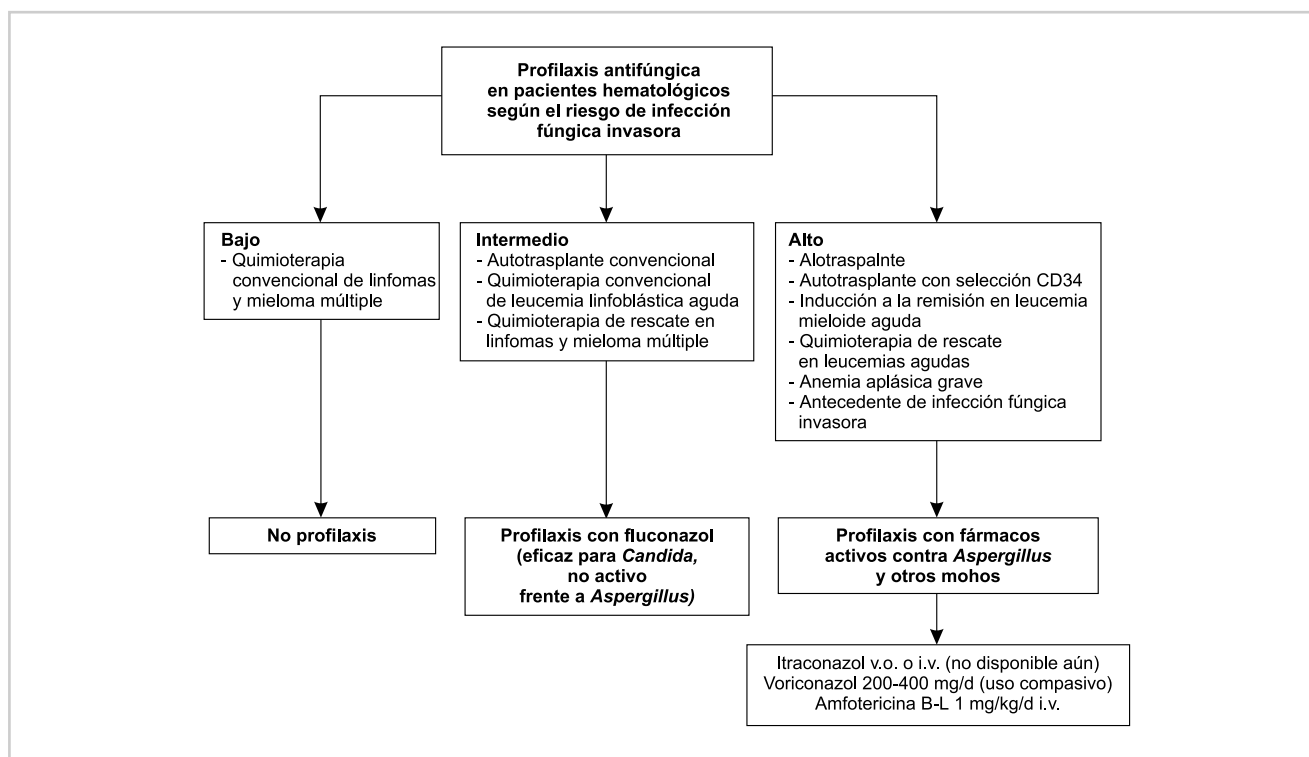


Figura 4. Algoritmo de profilaxis antifúngica adaptada al riesgo de infección fúngica invasora en pacientes hematológicos.

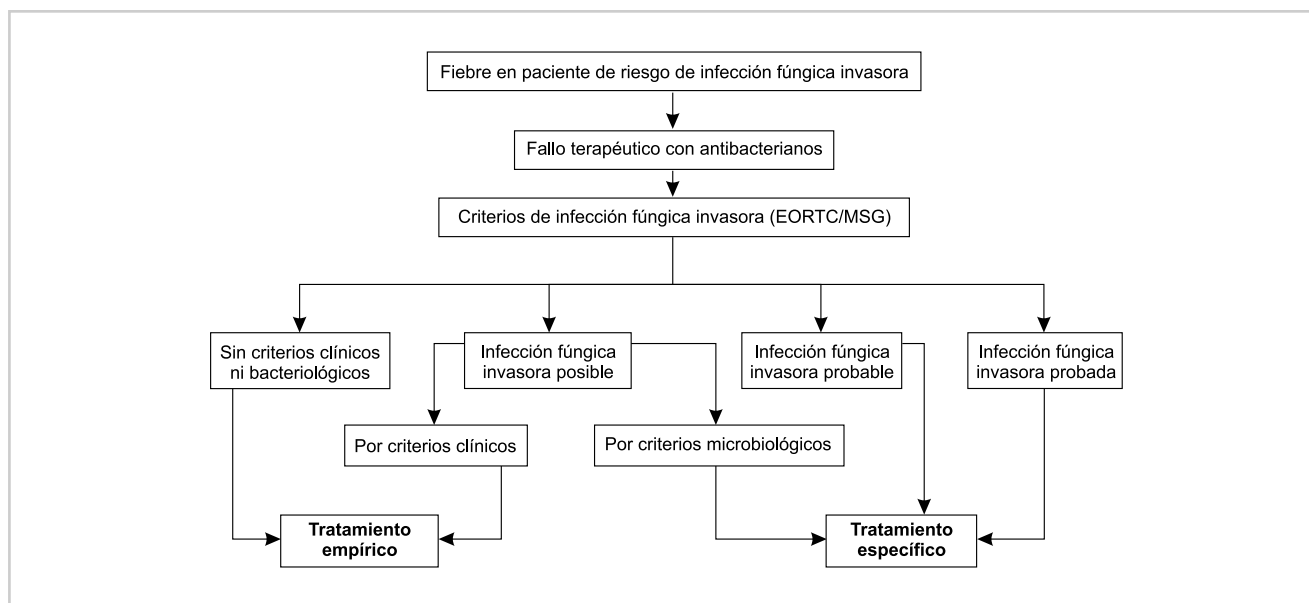


Figura 5. Tratamiento antifúngico en pacientes hematológicos.

nitiva. La experiencia con voriconazol en uso de primera línea ha mostrado mejores resultados en cuanto a tasa de respuesta (53% con voriconazol y 32% con amfotericina B) y de supervivencia (71% para voriconazol frente a 58% para amfotericina B), así como una menor toxicidad que la amfotericina B (10). Como consecuencia de ello se ha producido un cambio en el tratamiento de primera elección de la aspergilosis invasora, aunque deben considerarse los problemas de toxicidad y de interacciones farmacológicas por el metabolismo hepático del voriconazol.

Por otra parte, el uso de voriconazol en tratamiento combinado (con amfotericina B o caspofungina) estaría indicado en casos de lesión pulmonar cavitada o muy extensa, con criterios de sepsis grave o insuficiencia respiratoria, afectación del sistema nervioso central (probabilidad de muerte >90%) o receptores de trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos. Asimismo, existen grandes expectativas con el uso de voriconazol en el tratamiento de las infecciones fúngicas invasoras por patógenos emergentes (11). Por último, los pacientes con leucemia aguda y aspergilosis invasora previa remitidos para trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos o consolidación recibieron voriconazol (400 mg/día) como profilaxis secundaria y ninguno experimentó recidiva o nuevas infecciones fúngicas invasoras (12). No obstante, no hay que olvidar que cualquier profilaxis puede favorecer la emergencia de patógenos resistentes, lo que debe tenerse en cuenta para la elección del tratamiento empírico (13).

En la Fig. 4 se muestra un algoritmo de profilaxis adaptada al riesgo de infecciones fúngicas invasoras en pacientes hematológicos, teniendo en cuenta la epidemiología actual. En la Fig. 5 se esquematiza una aproximación práctica para el uso terapéutico de antifúngicos en pacientes hematológicos.

En resumen, los nuevos azoles constituyen una herramienta terapéutica de primer orden en el tratamiento antifúngico de los pacientes hematológicos. Asimismo, se perfilan como una opción excelente para la profilaxis secundaria y con posibilidad de aplicación en la profilaxis primaria en pacientes seleccionados.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sociedad Española de Quimioterapia y Asociación Española de Hematología y Hemoterapia. *Temas de consenso: Profilaxis y tratamiento de las infecciones fúngicas en el paciente oncohematológico*. Rev Esp Quimioterap 2002; 15: 387-401.
2. Prentice, H.G., Kibbler, C.C., Prentice, A.G. *Towards a targeted, risk-based antifungal strategy in neutropenic patients*. Br J Haematol 2000; 110: 273-284.
3. Kanda, Y., Yamamoto, R., Chizuka, A. y cols. *Prophylactic action of oral fluconazole against fungal infection in neutropenic patients. A meta-analysis of 16 randomized, controlled trials*. Cancer 2000; 89: 1611-1625.
4. McMillan, M.L., Goodman, J.L., DeFor, T.E., Weisdorf, D.J. *Fluconazole to prevent yeast infections in bone marrow transplantation patients: A randomized trial of big versus reduced dose, and determination of the value of maintenance therapy*. Am J Med 2002; 112: 369-379.
5. Viscoli, C., Girmenia, C., Marinus, A. y cols. *Candidemia in cancer patients: A prospective, multicenter surveillance study by the Invasive Fungal Infection Group (IFIG) of the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC)*. Clin Infect Dis 1999; 28: 1071-1079.
6. Jarque, I., Saavedra, S., Martín, G., Pemán, J., Pérez-Bellés, C., Sanz, M.A. *Delay of onset of candidemia and emergence of Candida krusei fungemia in hematological patients receiving prophylactic fluconazole*. Haematologica 2000; 85: 439-441.
7. Marr, K.A., Carter, R.A., Crippa, F., Wald, A., Corey, L. *Epidemiology and outcome of mould infections in hematopoietic stem cell transplant recipients*. Clin Infect Dis 2002; 34: 909-917.
8. Walsh, T.J., Pappas, P., Winston, D.J. y cols. *Voriconazole compared with liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with neutropenia and persistent fever*. N Engl J Med 2002; 346: 225-234.
9. Lin, S.J., Schranz, J., Teutsch, S.M. *Aspergillosis case-fatality rate: Systematic review of the literature*. Clin Infect Dis. 2001; 32: 358-366.
10. Herbrecht, R., Denning, D.W., Patterson, T.F. y cols. *Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis*. N Engl J Med 2002; 347: 408-415.
11. Perfect, J.R., Marr, K.A., Walsh, T.J. y cols. *Voriconazole treatment for less common, emerging or refractory fungal infections*. Clin Infect Dis 2003; 36: 1122-1131.
12. Cordonnier, C., Pautas, C., Bastie, J. y cols. *Voriconazole as secondary prophylaxis for leukemic patients with previous invasive fungal diseases and going to a new at-risk phase*. 42nd ICAAC, American Society for Microbiology, Washington 2002; Abstr. M-894.
13. Marty, F.M. *Breakthrough zygomycosis in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients who received voriconazole as prophylaxis or empiric therapy*. 43rd ICAAC, American Society for Microbiology, Washington 2003; Abstr. M-985.