

## Ponencia

# Importancia clínica de los azoles en la terapia antifúngica: tratamiento o profilaxis con los nuevos azoles en hematología

L. Vázquez López

*Servicio de Hematología, Hospital Clínico Universitario, Salamanca*

### INTRODUCCION

En los últimos años ha aumentado de forma considerable el interés por las infecciones fúngicas invasoras en los pacientes oncohematológicos debido fundamentalmente a tres factores: el cambio epidemiológico producido, el desarrollo de nuevos métodos diagnósticos y sobre todo la disponibilidad de los nuevos antifúngicos (1, 2).

Las infecciones continúan siendo la causa más frecuente de morbilidad y mortalidad en los pacientes neutropénicos sometidos a quimioterapia intensiva y trasplante de progenitores hematopoyéticos. Aunque las bacterias son normalmente los patógenos primarios en los pacientes neutropénicos, muchas infecciones bacterianas pueden tratarse con éxito gracias a los fármacos antibacterianos disponibles. Por el contrario, las infecciones fúngicas, a menudo documentadas sólo con la realización de autopsia, están aumentando su frecuencia en los pacientes hematológicos, con una tasa de mortalidad elevada a pesar de la aparición de nuevos fármacos antifúngicos (1-3).

Los patógenos fúngicos predominantes son *Candida* spp. y *Aspergillus* spp.

En muchos casos, la escasa supervivencia puede relacionarse con retrasos en el diagnóstico. Los obstáculos para un rápido diagnóstico de la infección fúngica sistémica incluyen la dificultad en el aislamiento de los hongos mediante cultivo y la imposibilidad de realizar biopsias u otros métodos diagnósticos invasores en los pacientes con trombocitopenia grave u otras alteraciones de la coagulación. Debido a estos problemas, a los pacientes neutropénicos con fiebre persistente se les administra con frecuencia un tratamiento empírico además de la terapia antibacteriana habitual (4).

El aumento de incidencia de las infecciones fúngicas invasoras obedece fundamentalmente a la combinación de varios factores, entre los que destacamos la intensificación de la quimioterapia y el aumento de los trasplantes, además del empleo de nuevos fármacos con potentes efectos inmunosupresores (fludarabina, alemtuzumab), que está ocasionando la aparición de estas infecciones en poblaciones de enfermos en que no eran habituales (por ejemplo pacientes con leucemia linfocítica crónica) (5, 6).

### PROFILAXIS DE LA INFECCIÓN FÚNGICA

Las infecciones fúngicas invasoras comparten diversos factores de riesgo, si bien en las distintas infecciones la importancia relativa de cada uno de ellos puede ser diferente, y los principales son la disminución de los granulocitos y la inmunodeficiencia celular T (7-9).

**Tabla 1. Tipos de tratamiento antifúngico.**

Denominación	Objetivo
Profilaxis	Prevenir la adquisición de la infección
Tratamiento precoz	Administrar fármacos para evitar la infección o en fases precoces de ésta
Terapia anticipada	Prevenir la aparición de la enfermedad en los pacientes que ya están infectados
Tratamiento empírico	Tratar a los pacientes con sospecha clínica de enfermedad
Tratamiento dirigido	Administrar fármacos sólo cuando existe diagnóstico de certeza

La frecuencia de las infecciones fúngicas invasoras varía considerablemente según la enfermedad de base y el tratamiento aplicado. De acuerdo con estudios necrópsicos, su incidencia es del 40% en el trasplante de progenitores hematopoyéticos, del 25% en las leucemias, del 10% en los linfomas y del 2,5% en los tumores sólidos. Ello indica la distinta incidencia de los principales factores de riesgo en estas poblaciones, en especial la neutropenia, la inmunosupresión y la rotura de barreras mucosas (10).

Entre los pacientes hematológicos, aquellos con leucemia aguda y trasplante de progenitores hematopoyéticos son los que tienen mayor riesgo de infecciones fúngicas invasoras. Si el receptor del trasplante en particular presenta además enfermedad del injerto contra el huésped, con necesidad de esteroides, es el que mayor riesgo tiene de

desarrollar infecciones fúngicas invasoras. Por lo tanto, parece claro que una mejoría sustancial de los resultados de la terapia antifúngica en el tratamiento de las infecciones fúngicas invasoras pasará no sólo por la disponibilidad y utilización de los nuevos fármacos antifúngicos, sino también por la posibilidad de administrarlos para prevenir la infección o, al menos, cuando ésta se encuentra en fase precoz (1, 2).

Los antifúngicos, como el resto de los fármacos antimicrobianos, se pueden administrar siguiendo objetivos diferentes y en distintos momentos del seguimiento de los pacientes (profilaxis, terapia precoz y anticipada, y tratamiento antifúngico precoz y dirigido) (11, 12) (Tabla 1).

Los fármacos se utilizan para prevenir la infección fúngica y se administran a una determinada población durante un periodo definido de tiempo, en el cual se considera que el riesgo de padecer una infección fúngica invasora es elevado (1, 12). Esta población puede ser muy amplia o, por el contrario, restringirse donde los estudios epidemiológicos hayan demostrado una incidencia particularmente elevada de estas infecciones (11).

Para que la profilaxis sea eficiente (coste-efectiva) es necesario que la infección fúngica invasora sea frecuente en la población en la cual se va a aplicar y que se disponga de fármacos escasamente tóxicos, que puedan ser administrados por vía oral y con un amplio espectro de actividad que cubra la mayoría de las especies de hongos que la causan (11).

Por otro lado, la administración de un fármaco antimicrobiano a un número importante de pacientes comporta un riesgo, al menos teórico, de seleccionar o promover patógenos resistentes.

Al valorar cada uno de los azoles disponibles, las favorables características farmacocinéticas y la escasez de efectos adversos del fluconazol lo han convertido, a lo largo de la década de 1990, en el fármaco más utilizado en la profilaxis. De este modo, y según los resultados del último metaanálisis, existen sólidas pruebas de que la administración profiláctica de fluconazol a dosis de 400 mg al día reduce la infección por *Candida* en los receptores de un trasplante de progenitores hematopoyéticos. Más aún, con este régimen profiláctico algún estudio ha documentado también una reducción en la mortalidad atribuible a las infecciones fúngicas invasoras y en la incidencia de enfermedad del injerto contra el huésped (5, 7).

Un inconveniente de la profilaxis con fluconazol es que este fármaco, aparte de carecer de actividad frente a *Aspergillus*, es ineficaz frente a diversas especies de *Candida*. Algunos autores han puesto de manifiesto la aparición de fungemias por dichas levaduras en pacientes que recibían fluconazol profiláctico (7).

La práctica totalidad de los estudios publicados con fluconazol profiláctico coinciden en asegurar su escasa toxicidad, lo que supone que menos del 5% de los pacientes abandonen el tratamiento por la aparición de efectos adversos (9).

El itraconazol es un antifúngico que sólo recientemente ha estado disponible para su utilización en forma de suspensión por vía oral, asegurando así una buena farmacocinética que era imposible de conseguir con la presentación en cápsulas. Su espectro de actividad es más amplio que el del fluconazol e incluye *Aspergillus* y algunas especies de *Candida* resistentes a éste. Utilizando itraconazol en suspensión oral a una dosis de 2,5 mg/kg/12 horas, Menichetti y cols. (3) demostraron una reducción de la incidencia de candidemia sin encontrar ningún efecto significativo sobre la incidencia de infección por hongos filamentosos. Hace poco se ha publicado un estudio aleatorizado que compara la eficacia de itraconazol y fluconazol en la prevención de las infecciones fúngicas invasoras en los pacientes sometidos a trasplante alogénico, siendo más eficaz el itraconazol en la profilaxis, pero con más efectos adversos, fundamentalmente gastrointestinales. Después de valorar la eficacia y la seguridad, en estos estudios (3) destaca un inconveniente importante de la solución oral de itraconazol, que es su mala tolerabilidad, lo que justifica que alrededor de un 20% de los pacientes abandonen la medicación.

**Tabla 2. Profilaxis antifúngica y criterios de riesgo en pacientes hematológicos.**

- Iniciar profilaxis con itraconazol en suspensión oral en presencia de dos de los tres criterios siguientes:
  - Neutropenia grave con duración de al menos dos semanas
  - Tratamiento prolongado con corticosteroides (>20 mg/día de prednisona)
  - Enfermedad del injerto contra el huésped aguda o crónica extensa
- +
- Estancia del paciente en habitación sin aire filtrado
- Realizar profilaxis secundaria con voriconazol ante un nuevo episodio de neutropenia en un paciente con antecedentes de aspergilosis aparentemente curada.
- Instaurar tratamiento anticipado con voriconazol en caso de detección de antígeno galactomanano o técnicas de PCR en un paciente asintomático o con fiebre sin causa aparente.

En resumen, en hematología, la profilaxis debe realizarse en pacientes de alto riesgo (Tabla 2), iniciándola con un antifúngico que tenga cobertura frente a *Candida* y *Aspergillus*, como el itraconazol en suspensión oral.

En los casos en que el paciente presente intolerancia gastrointestinal y mucositis que pueda afectar a la absorción del itraconazol se puede plantear la posibilidad de utilizar voriconazol profiláctico.

En los pacientes de alto riesgo, y en aquellos centros donde se estén realizando pruebas de diagnóstico precoz (galactomanano, reacción en cadena de la polimerasa, tomografía computarizada de alta resolución) y éstas resulten positivas, se puede comenzar una “terapia anticipada” con voriconazol.

En cuanto a los nuevos azoles disponibles, el voriconazol es un fármaco que comparte características farmacocinéticas y actividad antifúngica tanto con el fluconazol como con el itraconazol. Es activo frente a *Candida*, incluidas las resistentes al fluconazol, y frente a hongos filamentosos. El voriconazol tiene una biodisponibilidad oral excelente, casi igual que la vía intravenosa. Se metaboliza en el hígado por vía del citocromo P-450 y sus metabolitos carecen de actividad antifúngica.

Aún se dispone de muy poca información sobre la efectividad del voriconazol como agente profiláctico, pero dada su eficacia en el tratamiento de las infecciones fúngicas invasoras es posible que también sea eficaz en la profilaxis. Tan sólo disponemos de una comunicación en el ICAAC 2002, donde se demuestra que como profilaxis secundaria en los pacientes con una enfermedad hematológica e infección fúngica invasora previa, a los cuales se administró voriconazol en los periodos posteriores de neutropenia por tratamiento quimioterápico, no existen prácticamente recidivas de la infección (15).

## BIBLIOGRAFÍA

1. Richardson, M.D., Kokki, M.H. *Diagnosis and prevention of fungal infection in the immunocompromized patient*. Blood Rev 1998; 12: 241-254.
2. Vázquez López, M.L. *The prevention and treatment of fungal infections in the neutropenic patient*. Rev Clin Esp 1997; 197 (Suppl. 1): 29-34.
3. Menichetti, F., Del Favero, A., Martino, P. y cols. *Itraconazole oral solution as prophylaxis for fungal infections in neutropenic patients with hematologic malignancies: A randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter trial*. GIMEMA Infection Program. Gruppo Italiano Malattie Ematologiche dell' Adulto. Clin Infect Dis 1999; 28: 250-255.
4. Kern, W.V., Beyer, J., Bohme, A. y cols. *Prophylaxis of infection in neutropenic patients. Guidelines of the working party on infections in hematology and oncology*. Dtsch Med Wochenschr 2000; 125: 1582-1588.
5. Cornely, A.O., Ullmann, A.J., Karthaus, M. *Evidence-based assessment of primary antifungal prophylaxis in patients with hematologic malignancies*. Blood 2003; 101: 3365-3372.
6. Slavin, M.A., Osborne, B., Adams, R. y cols. *Efficacy and safety of fluconazole prophylaxis for fungal infections after marrow transplantation – A prospective, randomized, double-blind study*. J Infect Dis 1995; 171: 1545-1552.
7. Goodman, J.L., Winston, D.J., Greenfield, R.A. y cols. *A controlled trial of fluconazole to prevent fungal infections in patients undergoing bone marrow transplantation*. N Engl J Med 1992; 326: 845-851.
8. Marr, K.A., Seidel, K., Slavin, M.A. y cols. *Prolonged fluconazole prophylaxis is associated with persistent protection against candidiasis-related death in allogeneic marrow transplant recipients: Long-term follow-up of a randomised, placebo-controlled trial*. Blood 2000; 96: 2055-2061.
9. Marr, K.A., Crippa, F., Leisenring, W. y cols. *Itraconazole versus fluconazole for prevention of fungal infections in allogeneic stem cell transplant patients*. Blood 2003; 103: 15.27 – 15.33.
10. Mossad, S.B., Avery, R.K., Bolwell, B.J. *Importance of antifungal prophylaxis in patients who received a nonmyeloablative allogeneic PBSC transplant*. Clin Infect Dis 2003; 36: 1503-1504.
11. Engelhart, S., Hanfland, J., Glasmacher, A., Krizek, L., Schmidt-Wolf, I.G., Exner, M. *Impact of portable air filtration units on exposure of haematology-oncology patients to airborne Aspergillus fumigatus spores under field conditions*. J Hosp Infect 2003; 54: 300-304.
12. Winston, D.J., Maziarz, R.T., Chandrasekar, P.H. y cols. *Intravenous and oral itraconazole versus intravenous and oral fluconazole for long-term antifungal prophylaxis in allogeneic hematopoietic stem-cell transplant recipients. A multicenter, randomized trial*. Ann Intern Med 2003; 138: 705-713.
13. Huijgens, P.C., Simoons-Smit, A.M., van Loenen, A.C. y cols. *Fluconazole versus itraconazole for the prevention of fungal infections in haematology*. J Clin Pathol 1999; 52: 376-380.
14. Bennett, J.E., Powers, J., Walsh, T. y cols. *Forum report: Issues in clinical trials of empirical antifungal therapy in treating febrile neutropenic patients*. Clin Infect Dis 2003; 36 (Suppl. 3): S117-S122.
15. 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, San Diego, CA, USA 2002; M-894.