



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
SECRETARÍA DE SALUD

INSTITUTO NACIONAL PEDIATRÍA

**“ASPERGILOSIS BRONCOPULMONAR
INVASIVA Y RESPUESTA A TRATAMIENTO
ANTIMICÓTICO”**

TESIS

QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:

ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA

PRESENTA:

DRA. GEORGINA ELIZABETH FÉLIX BERMÚDEZ

TUTOR DE TESIS:

DR. OSCAR VÁZQUEZ TSUJI



MÉXICO, D.F. MMXIII

**ASPERGILOSIS BRONCOPULMONAR INVASIVA Y RESPUESTA
A TRATAMIENTO ANTIMICÓTICO**


DR. ALEJANDRO SERRANO SIERRA

**PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN
PEDIATRIA**


DRA. ROSAURA ROSAS VARGAS

DIRECTORA DE ENSEÑANZA


DR. LUIS MARTIN GARRIDO GARCÍA

JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO


DR. OSCAR VÁZQUEZ TSUJI

TUTOR DE TESIS



DEDICATORIA

A mi mama... gracias por su apoyo constante, por su cercanía y su cariño incondicional.

AGRADECIMIENTOS

Al INP, que se convirtió en mi casa, una casa llena de familia que me ha acompañado durante esta etapa tan importante.

A los niños de este gran Instituto, que me enseñaron lo que ahora sé, que me inspiran a seguir aprendiendo, me motivan a luchar por vivir y seguir soñando.

CONTENIDO:

ÍNDICE GENERAL.....	i
RESUMEN.....	ii
INTRODUCCIÓN.....	1
REVISIÓN DE LA LITERATURA.....	2
DISCUSIÓN.....	5
CONCLUSIÓN.....	5
REFERENCIAS.....	7

ASPERGILOSIS BRONCOPULMONAR INVASIVA Y RESPUESTA A TRATAMIENTO ANTIMICÓTICO

Dr. Oscar Vázquez Tsuji, * Dra. Georgina Elizabeth Félix Bermúdez, Dra. Teresita Campos Rivera*****

*Jefe del Servicio de Parasitología y Micología **Médico Pediatra en la Subespecialidad de Infectología Pediátrica ***Médico adscrito al Servicio de Parasitología. * / ** / *** Instituto Nacional de Pediatría. S.S.

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: La aspergilosis broncopulmonar invasiva (ABI) presenta una tasa de mortalidad elevada cercana al 75% en pacientes con enfermedades inmunosupresoras, especialmente pacientes leucémicos con neutropenia severa; pacientes con esquemas de quimioterapia intensivos por enfermedades malignas, trasplante de células hematopoyéticas o terapia inmunosupresora para trasplante de órgano sólido, enfermedad autoinmune y SIDA. Hasta hace poco se consideró que el tratamiento de elección para la ABI era la anfotericina B deoxicolato con el consecuente deterioro de la función renal.

REVISIÓN DE LA LITERATURA: Hasta el momento, se cuenta con resultados ambiguos en cuanto al manejo de ABI en pacientes inmunosuprimidos, se requiere establecer un panorama real en cuanto al manejo de ABI con antimicóticos, estableciendo las ventajas de cada antimicótico y las comorbilidades del paciente a considerar. **El objetivo de esta revisión, es discutir el contexto actual de la evidencia a cerca de la respuesta al tratamiento antimicótico en ABI.** Se revisaron 3 publicaciones recientes de ensayos clínicos, discutiendo su metodología y resultados, con la asesoría del experto en micología del INP.

DISCUSIÓN: Hasta el momento la decisión de emplear voriconazol, caspofungina y anfotericina coloidal la hemos tomado en casos con repercusión renal importante y reacciones adversas no tolerables por el paciente, pero aun no contamos con información propia suficiente para definir criterios en pacientes pediátricos.

CONCLUSIÓN: Hace falta a nivel global en el área pediátrica, contar con mayor información para normar la conducta terapéutica más adecuada dependiendo de cada caso.

Palabras clave: Aspergilosis, tratamiento.

ABSTRACT

INTRODUCTION: bronchopulmonary aspergillosis (ABI) has a high mortality rate close to 75% in patients with immunosuppressive diseases, especially leukemia patients with severe neutropenia, patients with chemotherapy-intensive schemes malignancies, hematopoietic cell transplantation or immunosuppressive therapy solid organ transplantation, autoimmune disease and AIDS. Until recently it was considered that the treatment for the ABI was deoxycholate amphotericin B with the consequent deterioration of renal function.

LITERATURE REVIEW: So far, it has ambiguous results in the management of ABI in immunosuppressed patients required establecer a true picture in the management of ABI with antifungal, establishing the advantages of each antifungal and patient comorbidities to consider. The aim of this review is to discuss the current context of the evidence about the response to antifungal therapy in ABI. 3 Recently published clinical trials were reviewed, discussing its methodology and results, with the advice of the expert in mycology INP.

DISCUSSION: So far the decision to use voriconazole, caspofungin and amphotericin coloidal we have taken in cases with significant renal impact and intolerable adverse reactions by the patient, but still do not have enough information to define their own criteria in pediatric patients.

CONCLUSION: We need a global level in the pediatric area, have more information to regulate the best options for treatment depending on each case.

ASPERGILOSIS BRONCOPULMONAR INVASIVA Y RESPUESTA A TRATAMIENTO ANTIMICÓTICO

INTRODUCCIÓN:

La aspergilosis broncopulmonar invasiva (ABI) presenta una tasa de mortalidad elevada cercana al 75% en pacientes con enfermedades inmunosupresoras, especialmente pacientes leucémicos con neutropenia severa; pacientes con esquemas de quimioterapia intensivos por enfermedades malignas, trasplante de células hematopoyéticas o terapia inmunosupresora para trasplante de órgano sólido, enfermedad autoinmune y SIDA. Las tasas de sobrevida más elevadas se encuentran en Estados Unidos, con una supervivencia cercana al 65% - 70% de estos pacientes. Lo anterior se ha adjudicado al abordaje y tratamiento temprano de estos pacientes.

Esto puede explicar también, porque en otros países las tasas de respuesta al tratamiento son más bajas, las causas van desde la falta de sospecha de la enfermedad, deficiente infraestructura diagnóstica micológica especializada en el área de biología molecular y carencia de arsenal terapéutico adecuado. Hasta hace poco se consideró que el tratamiento de elección para la ABI era la anfotericina B deoxicolato con el consecuente deterioro de la función renal.

Con la anfotericina B deoxicolato, se observó que no había buena respuesta en pacientes con inmunodepresión grave. Así mismo se han comunicado porcentajes de hasta el 50% de recurrencias de ABI en pacientes que requieren quimioterapia subsecuente. Lo anterior tiene como explicación principal para la persistencia de infección en tejidos con mejoría clínica y radiológica, sin la realización de controles de laboratorio micológico postterapéutico que garanticen la cura micológica.

Algunos estudios han sugerido que dosis altas de anfotericina B mejoran la

sobrevida de pacientes con ABI. Hasta el momento, no existen estudios comparativos que demuestren si las formulaciones lipídicas de anfotericina B en el tratamiento de aspergilosis invasiva son más eficaces que la anfotericina B convencional, sin embargo existen reportes clínicos aislados que sugieren que las formulaciones lipídicas se asocian a buena tolerancia y respuesta favorable hasta en el 55% de los casos de pacientes con aspergilosis invasiva. Las dosis altas de anfotericina B de complejo lipídico ($>7.5\text{mgkg/día}$) han reportado respuesta favorable de hasta 75% de pacientes con ABI. La anfotericina coloidal y liposomal, han sido empleadas preferentemente en pacientes con daño renal.

REVISIÓN DE LA LITERATURA

En una revisión que incluyó 143 pacientes con enfermedad hematológica maligna ABI, con aspergilosis de senos paranasales o diseminada, documentada o probable, en base a los criterios de la organización europea para la investigación y tratamiento del cáncer y los criterios del grupo de estudio de micosis (EORTC/MSG); se evaluó la respuesta al tratamiento de salvamento, el cual inició después de haber tenido al menos 7 días de otro tratamiento antifúngico con el cual se observó falla o progresión de la enfermedad, intolerancia (incremento de creatinina al doble de los valores basales o más de 2 veces arriba de los límites normales) o alguna disfunción orgánica.

El tratamiento de rescate fue dado en 3 grupos, el primero recibió posaconazol (52 pacientes), el segundo grupo recibió dosis altas de anfotericina B de complejo lipídico ($>7.5\text{mgkg/día}$) (52 pacientes) y el 3er grupo (38 pacientes) recibió terapia combinada con altas dosis de anfotericina B de complejo lipídico con caspofungina. Los pacientes presentaron características generales similares, la mayoría habían recibido profilaxis antifúngica con fluconazol o itraconazol, sin embargo la duración promedio de la neutropenia fue significativamente mayor en el grupo tratado con posaconazol, además

la duración media de ventilación mecánica y estancia en unidad de cuidados intensiva fue significativamente mayor en los pacientes con terapia combinada.

El tratamiento primario que recibió la mayoría fue anfotericina B de complejo lipídico a dosis habituales (3-5mgkg/día). La respuesta fue evaluada después de 12 semanas de iniciar el tratamiento. La respuesta favorable con posaconazol fue del 40% comparado con solo 8 a 11% para el grupo que recibió dosis altas de anfotericina B de complejo lipídico sola o en combinación con caspofungina respectivamente ($p<0.01$). Así mismo los pacientes tratados con posaconazol tuvieron una mortalidad significativamente menor relacionada a *Aspergillus* ($p<0.02$).

La respuesta fue aún más favorable cuando el posaconazol fue dado a pacientes que no ingresaron a la unidad de terapia intensiva con al menos 7 días de tratamiento ($p<0.03$). En los pacientes críticamente enfermos también se encontró una respuesta favorable en el grupo que recibió posaconazol, comparado con 6% en el grupo de altas dosis de anfotericina B de complejo lipídico y 6% en la terapia combinada. Sin embargo la transfusión de leucocitos y la neutropenia persistente fueron factores independientes indicadores de pobre respuesta a posaconazol, además el grupo al que se le administró este antifúngico excluyó pacientes graves. Altas dosis de anfotericina B de complejo lipídico sola o en combinación con caspofungina fue asociada con altas tasas de toxicidad hepática y renal.

Un factor que pudo añadir menor respuesta a altas dosis de anfotericina B de complejo lipídico fue que el 78% de los pacientes incluidos en el 2o grupo presentaban enfermedad injerto contra huésped. Así mismo se ha demostrado en otros estudios de pacientes con aspergilosis invasiva no neutropénicos sin enfermedad hematológica maligna una respuesta del 32% con altas dosis de anfotericina B de complejo lipídico.

Otro probable sesgo lo constituye que del 15 al 42% de los pacientes del segundo grupo se encontraban infectados con *Aspergillus terreus*, el cual tiene susceptibilidad disminuida a anfotericina B. El estudio menciona que probablemente obtuvieron concentraciones óptimas de posaconazol ya que mejoraron su biodisponibilidad al administrar solución grasa vía oral justo después de su administración.¹

La interpretación de la información vertida en este estudio debe ser interpretada cuidadosamente, ya que el grupo de pacientes que aparentemente mostró menor eficacia con la anfotericina B, sola o combinada con caspofungina; incluyó a pacientes en estado muy grave, por lo que la comparación de la anfotericina B complejo lipídico con los otros grupos requiere de más elementos para contar con datos confiables en relación a su efectividad.

En el estudio global comparativo de aspergilosis, que fue un ensayo clínico prospectivo y aleatorizado se evaluó la respuesta en pacientes que recibían un tratamiento antifúngico inicial y que hicieron el cambio a otro tratamiento antifúngico autorizado en cualquier momento durante el periodo de estudio. Se evaluó la respuesta con voriconazol o anfotericina B deoxicolato, los resultados se evaluaron a la semana 12 con un seguimiento de 4 semanas más. Las razones por las cuales se realizó el cambio de tratamiento antifúngico fueron: intolerancia, respuesta clínica insuficiente, interrupción del tratamiento.

El tratamiento de salvamento con anfotericina B de formulación lipídica presentó éxito solo en un paciente de 8 que recibió este tratamiento después de haber recibido anfotericina B deoxicolato con pobre respuesta clínica. Se observaron mejores resultados cuando la terapia inicial fue administrada con voriconazol en comparación con anfotericina B deoxicolato. El régimen con voriconazol demostró eficacia superior y una sobrevida de 22%.

Este estudio sugiere que existe una pobre respuesta cuando se inicia con anfotericina B deoxicolato y se cambia el manejo por anfotericina B lipídica, cabe mencionar que para el cambio de antimicótico como terapia de salvamento, emplearon parámetros como intolerancia al antimicótico o pobre respuesta clínica, sin una definición operacional de intolerancia y respuesta clínica pobre, lo que hace imposible determinar si el cambio de antimicótico fue una decisión correcta.^{2,3}

En un ensayo clínico multicéntrico donde se administró equinocandinas y posaconazol para el tratamiento de aspergilosis invasiva en pacientes con diversas enfermedades subyacentes mostró ser superior a la terapia antifúngica convencional de anfotericina B o itraconazol o ambos. Algunos estudios in vitro han sugerido que la caspofungina tiene actividad sinérgica con anfotericina B para al menos la mitad de los aislamientos de *Aspergillus* probados, y esta combinación ha mostrado una respuesta clínica favorable en > 55% de los pacientes con aspergilosis invasiva.¹

DISCUSIÓN

En nuestra experiencia en el Instituto Nacional de Pediatría, en 32 casos de aspergilosis invasiva, la anfotericina B deoxicolato mostró buenos resultados, con una supervivencia de 20 casos (62.5%), y una mortalidad en 12 casos (37.5%).

CONCLUSIÓN

Hasta el momento la decisión de emplear voriconazol, caspofungina y anfotericina coloidal la hemos tomado en casos con repercusión renal importante y reacciones adversas no tolerables por el paciente, pero aun no contamos con

información propia suficiente para definir criterios en pacientes pediátricos. Hace falta a nivel global en el área pediátrica, contar con mayor información para normar la conducta terapéutica más adecuada dependiendo de cada caso.

REFERENCIAS

1. Raad II, Hanna HA, Boktour M, et al. Novel antifungal agents as salvage therapy for invasive aspergillosis in patients with hematologic malignancies: posaconazole compared with high-dose lipid formulations of amphotericin B alone or in combination with caspofungin. *Leukemia*. 2008; (22): 496-503.
2. Schwartz S, Ruhnke M, Ribaud P et al. Improved outcome in central nervous system aspergillosis, using voriconazole treatment. *Blood* 2005; (106): 2641-5.
3. Patterson T, Boucher H, Herbrecht R, et al. Strategy of Following Voriconazole versus Amphotericin B. Therapy with Other Licensed Antifungal Therapy for Primary Treatment of Invasive Aspergillosis: Impact of Other Therapies on Outcome. *Clinical Infectious Disease*. 2005; (41): 1488-52.