

## Capítulo 3 - Aspergilosis Invasiva

Dr. Ricardo Rabagliatti

Infectólogo Hospital Clínico Universidad Católica de Chile

Miembro del Comité Consultivo de Infecciones en paciente Inmunocomprometido.

Miembro de la Sociedad Chilena de Infectología (SOCHINF).

**Prioridad crítica en la Clasificación de la Organización Mundial para la Salud.**



*Aspergillus fumigatus*

### I. Introducción

*Aspergillus spp.* es un hongo filamentoso hialino ampliamente distribuido en la naturaleza. Su hábitat natural es el suelo, pero como espórcula de manera abundante, sus conidios se diseminan por el aire, volviendo prácticamente ubicuo. Diariamente, es posible inhalar varios cientos de conidios de *Aspergillus spp.* que, debido a su pequeño tamaño, 2 a 3  $\mu$ , tienen capacidad de llegar hasta los alveolos pulmonares del ser humano.<sup>1,2</sup>

Por años, *Aspergillus* fue considerado poco patógeno, responsable de cuadros de hipersensibilidad. Pero con el incremento de inmunocomprometidos, su condición como patógeno responsable de enfermedad grave ha cambiado dramáticamente. De las más de doscientas especies descritas de *Aspergillus* que son causantes de enfermedades, la mayoría de enfermedades son provocadas por *A. fumigatus*; sin embargo, existen otras especies patógenas cuya frecuencia puede variar en cada centro: *A. flavus*, *A. terreus*, *A. niger*, y *A. nidulans*, entre otras.<sup>3</sup>

### II. Epidemiología

La aspergilosis invasora (AI) afecta fundamentalmente a pacientes inmunocomprometidos.<sup>1-4</sup> En los pacientes con neoplasias hematológicas, la AI es particularmente frecuente entre los que padecen leucemia mieloide aguda.<sup>5,6</sup> Existen pocos datos epidemiológicos de AI en la región. En un estudio prospectivo reciente de seguimiento de pacientes con leucemia o linfoma, que iniciaban



quimioterapia en Chile, el 20% desarrolló enfermedad fúngica invasora. El 80% desarrolló aspergilosis.<sup>7</sup>

El siguiente grupo de riesgo en frecuencia son los pacientes trasplantados hematopoyéticos (TPH), predominando los receptores de trasplantes alogénicos sobre los autólogos (10% vs. 4,8%). Puede presentarse durante la fase de preimplantación, pero también durante la enfermedad de injerto versus huésped.<sup>6</sup>

Entre receptores de trasplante de órganos sólidos, suele ser más frecuente en los casos de trasplante pulmonar, seguido de los cardíacos.<sup>8</sup> En pacientes con infección VIH, el uso de corticoides o inmunosupresores ha sido menos descrito.<sup>9</sup> Uno de los grupos emergentes reportado en el último tiempo es el de pacientes críticos, especialmente aquellos con enfermedad pulmonar obstructiva crónica en Unidades de Cuidados Intensivos (UCI); también en receptores de corticoides y pacientes con falla hepática.<sup>10</sup>

Al es una enfermedad grave con mortalidad de entre el 40% y el 90%, dependiendo del órgano afectado, el estatus de inmunidad del paciente y la terapia utilizada.<sup>1-3</sup>

### III. Factores de riesgo

Los factores de riesgo más importantes son:<sup>11-13</sup>

- Neutropenia, en especial cuando es profunda y prolongada
- Enfermedad de injerto versus huésped y terapia inmunosupresora asociada
- Trasplante hematopoyético alogénico sobre autólogo
- Trasplante de órganos sólidos
- Uso de terapias biológicas como anti-TNFa y anti-CD52;
- linfocitopenia CD4 <100 cel/mm<sup>3</sup>
- Infección por citomegalovirus (CMV)
- Exposición medioambiental
- Colonización previa
- Pacientes en hemodiálisis y cirrosis hepática



## IV. Formas clínicas<sup>14-16</sup>

1. *Aspergilosis invasora (AI)*: puede afectar cualquier órgano. El compromiso pulmonar es el más frecuente seguido del rinosinusal. El compromiso cerebral tiene frecuencia intermedia. El compromiso gastrointestinal, cutáneo, cardíaco, ocular y osteoarticular es raro. Produce un cuadro grave con riesgo de diseminación en individuos profundamente inmunocomprometidos. En este capítulo profundizaremos los aspectos de diagnóstico y terapia de esta categoría de enfermedad.
2. *Aspergilosis necrotizante crónica*: esta forma clínica produce un proceso localmente invasor en pacientes con menor alteración de su inmunidad o con enfermedad pulmonar crónica.
3. *Aspergiloma y aspergilosis broncopulmonar alérgica*: son formas clínicas no invasoras. La primera se desarrolla en cavidades preexistentes, por ejemplo, cavidad de secuela tuberculosa. La segunda corresponde a una manifestación de hipersensibilidad observada en pacientes con asma o fibrosis quística.

En las formas pulmonares, los pacientes pueden presentar tos, puntada de costado, expectoración hemoptoica en diverso grado hasta hemoptisis. En la actualidad, es posible hacer diagnósticos en etapas muy precoces e identificar pacientes con aspergilosis sin síntomas específicos. Cuando hay compromiso de otros órganos pueden presentarse síntomas propios de su compromiso, por ejemplo, en sinusitis se puede presentar dolor facial, cefalea, aumento de volumen maxilar, rinorrea serosa y epistaxis.

## V. Diagnóstico

El diagnóstico es complejo y requiere de la demostración del hongo, por lo que resulta imprescindible una muestra clínica válida del sitio afectado que, en la mayoría de los casos, resulta difícil de obtener por las condiciones clínicas del paciente, por ejemplo, por trombocitopenia.<sup>17</sup> La muestra obtenida debe someterse a tinción de blanco de calcoflúor, cultivo de hongos y estudio anatómo-patológico para confirmar la invasión de los tejidos.



El uso de los marcadores de infección fúngica es una manera indirecta de realizar el diagnóstico. La mayor experiencia publicada se relaciona con (1g3)- $\beta$ -D-glucano (BDG) y galactomanana (GM). El primero es un marcador panfúngico, que incluye *Candida*, *Aspergillus*, *Fusarium*, pero no *Cryptococcus* y agentes de mucormicosis.<sup>18</sup> GM es un componente de la pared fúngica de *Aspergillus*, excretado durante la fase de crecimiento del hongo. Es utilizado en el diagnóstico de aspergilosis invasora y permite hacer el seguimiento de los casos por lo que tiene valor de pronóstico. GM también puede ser positivo en fusariosis. Puede ser medido en suero y en lavado broncoalveolar (LBA), y no está estandarizado su uso en otras muestras clínicas como líquido cefalorraquídeo (LCR).<sup>19-22</sup>

La prueba puede ser utilizada como una herramienta de detección precoz en los pacientes en riesgo de aspergilosis invasora. En estos casos se recomienda su medición en suero dos veces por semana. Se considera positiva cuando se obtienen al menos dos determinaciones consecutivas. Con un punto de corte diagnóstico de 0,5; la sensibilidad y la especificidad en los pacientes hematooncológicos son del 97% y 90%, respectivamente, con un valor predictivo positivo (VPP) de 66% y un valor predictivo negativo de 99%. Teniendo en cuenta que la enfermedad por *Aspergillus* tiene inicialmente una fase bronquial y luego una fase angioinvasora, se comprende que la medición resulte que en suero y, por lo tanto, permita un diagnóstico más temprano.

Existen otros marcadores, con menos información publicada, como el antígeno de manano y antimanano, *lateral flow device* y el uso de biología molecular. Respecto a este último, ha habido publicaciones recientes que lo validan como un método de diagnóstico útil, aislado o en combinación con GM.<sup>23,24</sup> Los hemocultivos habitualmente son negativos, incluso en los casos de infección diseminada.

El uso de imágenes, particularmente la tomografía axial computarizada, contribuye al diagnóstico de aspergilosis, especialmente la forma pulmonar invasora. La imagen clásica es la de nódulos con halo que representan la hemorragia secundaria a la angioinvasión característica del hongo.<sup>25</sup> Sin embargo, se debe resaltar que la presencia de nódulos no es exclusiva de aspergilosis y que otros hongos, bacterias y patologías no infecciosas pueden producir

imágenes radiológicas similares. En una fase precoz, como la fase bronquial, señalada anteriormente, es posible visualizar imágenes poco específicas como árbol en brote o vidrio esmerilado.<sup>26</sup>

Se han desarrollado una serie de criterios de diagnóstico de infección posible, probable y probada, con el objetivo de estandarizar las definiciones para aplicarlas a los estudios clínicos, facilitando su comparabilidad (Tabla 1).<sup>27,28</sup>

**Tabla 1: Resumen de criterios diagnósticos revisados de enfermedad fúngica invasora según consenso EORTC/MSG**

<b>Factores del huésped</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Neutropenia.</li> <li>● Receptor trasplante progenitores hematopoyéticos.</li> <li>● Uso de corticosteroides por más de tres semanas.</li> <li>● Inmunodeficiencia primaria.</li> </ul>
<b>Criterios clínicos</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Enfermedad respiratoria baja (al menos uno): nódulos con o sin halo, creciente aéreo o cavidad.</li> <li>● Traqueobronquitis.</li> <li>● Rinosinusitis.</li> <li>● Sinusitis en estudio de imágenes con (al menos uno): dolor agudo, escara nasal, compromiso de paredes óseas y cavidad paranasal</li> <li>● Infección del sistema nervioso central (al menos uno): lesiones focales o reforzamiento meníngeo.</li> <li>● Candidiasis diseminada (al menos uno poscandidemia): lesión en ojo de buey, en hígado/bazo o exudados en la retina.</li> </ul>
<b>Criterios micológicos</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Directos: tinciones o cultivos positivos.</li> <li>● Indirectos: galactomananos o (1→3)-β-D -glucano.</li> </ul>
<b>Infección probada</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Tinción o cultivo que demuestre levaduras u hongo filamentosos en sangre o muestra clínica de cavidad estéril o estudio histológico con evidencia de invasión fúngica.</li> </ul>
<b>Infección probable</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Factores del huésped más criterios clínicos y criterios micológicos.</li> </ul>
<b>Infección posible</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Factores del huésped más criterios clínicos sin criterios micológicos.</li> </ul>

## VI. Tratamiento

Por años, la anfotericina fue la terapia de elección, sin embargo, los azoles han cambiado la historia de la enfermedad y las equinocandinas también han



sido exploradas como herramienta terapéutica.<sup>29</sup> En la actualidad, contamos con los siguientes antifúngicos:

## 1. Azoles

Son compuestos sintéticos que actúan a nivel de la síntesis de ergosterol inhibiendo la enzima lanosterol 14- $\alpha$ -desmetilasa. Resultan en alteración de la membrana celular que conduce a la muerte del hongo. También inhiben las enzimas dependientes del citocromo P450 de la cadena respiratoria.<sup>29</sup>

### a. *Itraconazol*

Se encuentra disponible en tabletas, solución oral y formulación para uso intravenoso. Su mayor problema es que la formulación oral en tabletas tiene baja biodisponibilidad, a diferencia de la formulación en solución, y empeora en ayunas o con hipocloridria gástrica. Uno de los mejores resultados que se ha logrado en un estudio no comparativo con 31 casos, en que se usó secuencialmente como tratamiento intravenoso seguido luego por vía oral durante doce semanas. Se logró una respuesta parcial y completa en 48%.<sup>30</sup>

En la actualidad, no es la droga de elección. Solo está considerada como una alternativa para pacientes refractarios o intolerantes a terapia. No está recomendado su uso en pacientes graves.<sup>26</sup>

- Dosis: 400 mg/día vía oral.
- Efectos adversos: en general produce intolerancia gastrointestinal (náuseas y vómitos) que llevan a suspensión de tratamiento. Se ha reportado hepatitis y con menor frecuencia inotropismo negativo, por lo que se debe ser muy cauto al indicarla en pacientes con disfunción ventricular. Es recomendable el monitoreo de los niveles plasmáticos.

### b. *Voriconazol*

Se encuentra disponible en tabletas y en solución con ciclodextrina para uso intravenoso. En pacientes con insuficiencia renal se puede acumular la ciclodextrina, por lo que se debe usar solo la formulación oral en estos pacientes. Las tabletas tienen buena biodisponibilidad, ya sea en ayunas o con alimentos.



Tiene buena distribución en todos los tejidos, y en el sistema nervioso central (SNC), donde se concentra en aproximadamente 50% de los niveles plasmáticos.

- Efectividad: en un estudio randomizado, comparativo con anfotericina B deoxicolato, logró respuesta completa o parcial en 52,8% de los pacientes, y una significativamente mayor sobrevida.<sup>31</sup>
- Dosis de carga: 6 mg/kg cada 12 hs en el día 1, seguido de 4 mg/kg cada doce horas. De preferencia, el inicio de la terapia debe ser intravenoso.
- Efectos adversos: alteraciones visuales, hepatotoxicidad, fotosensibilidad y alucinaciones visuales. Es necesario el dosaje de niveles plasmáticos a fin de evitar toxicidad y asegurar buena respuesta.<sup>32</sup>

### **c. Posaconazol**

Se encuentra disponible en solución oral y en algunos países ya se encuentra disponible la formulación en tabletas. Tiene absorción saturable, por lo que la carga no es posible. Sus niveles plasmáticos no alcanzan su *steady-state* sino hasta después de la primera semana.

- Efectividad: en un estudio de pacientes intolerantes o refractarios a terapia convencional de aspergilosis, el 42% logró respuesta satisfactoria con posaconazol.<sup>33</sup>
- Dosis: 600 mg/día para profilaxis y 800 mg para terapia.
- Efectos adversos: similar a otros azoles pero sin las alteraciones visuales descritas para voriconazol. Puede ser útil contar con niveles plasmáticos para confirmar su adecuada absorción.

### **d. Isavuconazol**

Es el triazol más reciente, se encuentra disponible recientemente en Latinoamérica.

- Efectividad: Tiene actividad sobre hongos filamentosos, incluyendo *Aspergillus spp.*, en un estudio multicéntrico, randomizado, doble ciego demostró no inferioridad con voriconazol en tratamiento de infección por hongos filamentosos. Para las guías europeas más



recientes de ECIL y ESCMID-ECMM-ERS, se puede considerar igual que voriconazol como primera opción para terapia de AI.

- Dosis: 200 mg iv/vo cada 8 hs las primeras 6 dosis, luego 200 mg iv/vo al día.
- Efectos adversos: náuseas, vómitos, alteración pruebas hepáticas.

## 2. Equinocandinas

Son compuestos semisintéticos que actúan por inhibición no competitiva de la síntesis de (1g3)- $\beta$ -D-glucano (BDG), polisacárido de la pared fúngica que, junto a la quitina, le dan forma y resistencia. Las equinocandinas están disponibles solo en formulación intravenosa; generalmente son bien toleradas, con bajafrecuencia de efectos adversos, solo en algunos pacientes se observa hepatotoxicidad.<sup>29</sup>

Existe mayor información sobre el uso de caspofungina en aspergilosis que de otras equinocandinas. La recomendación es usarla en caso de aspergilosis refractaria o en pacientes intolerantes a terapia con voriconazol. En un estudio de pacientes con terapia de salvataje, la respuesta global fue de 56%.<sup>34</sup> La dosis es de 70 mg carga día 1, seguido de 50 mg/día por vía intravenosa.

En casos de falla hepática, se debe disminuir la dosis a 35 mg/día. Pueden presentarse interacciones con tacrolimus y ciclosporina, que requieren ajuste de dosis. Con el uso de efavirenz, nelfinavir, nevirapina, fenitoína, rifampicina, dexametasona y de carbamazepina, se reducen las concentraciones de caspofungina, lo que obliga a subir las dosis de antifúngicos.

## 3. Polienos

Actúan por unión al ergosterol, el principal esteroide de la membrana fúngica, generando la formación de canales iónicos que conducen a la muerte celular. La especie *A. terreus* es resistente a la anfotericina. Existe como anfotericina B deoxicolato y formulaciones lipídicas: liposomal, complejo lipídico y dispersión coloidal.<sup>29</sup>

La mayor toxicidad de la anfotericina se registra en la formulación deoxicolato que frecuentemente produce nefrotoxicidad, hipokalemia y fiebre con escalofríos asociados a la infusión, por lo que se debe evitar su uso.



Las formulaciones lipídicas tienen una nefrotoxicidad significativamente menor, especialmente con la formulación liposomal, seguidas de la dispersión coloidal o del complejo lipídico. Otra ventaja es una muy baja frecuencia de efectos adversos asociados a su infusión. Un aspecto relevante por considerar es el elevado costo de las formulaciones lipídicas. Al agrupar estudios retrospectivos, la mejor respuesta con anfotericina liposomal en infecciones por hongos filamentosos es de 51%.<sup>35</sup>

- Dosis anfotericina liposomal: 3 a 5 mg/kg. No existe beneficio de dosis mayores tal como se demostró en el estudio en que se comparó 3 vs 10 mg/kg.<sup>36</sup>

## VII. Estrategias terapéuticas

Existen diferentes estrategias para usar antifúngicos en AI.<sup>37</sup> Profilaxis, tratamiento empírico, tratamiento precoz y tratamiento dirigido. La elección de una estrategia sobre otra depende de la epidemiología del centro, las características de los pacientes atendidos, la frecuencia de aspergilosis, la especie predominante, los costos, la disponibilidad de herramientas diagnósticas y la vigilancia. Es posible utilizar diferentes estrategias para los diferentes grupos de pacientes en un mismo centro, es decir, profilaxis para los de mayor riesgo y precoz para los de moderado a bajo riesgo.

### 1. Profilaxis

El objetivo de esta estrategia es evitar la infección en pacientes con alto riesgo, como ocurre con la leucemia mieloide aguda y Trasplante hematopoyético con enfermedad de injerto contra huésped.

- Posaconazol: 200 mg tres veces al día vía oral (A-I).
- Voriconazol: 200 mg cada doce horas por vía intravenosa o vía oral (B-I).
- Anfotericina liposomal: 25 mg aerosolizada semanalmente (B- II), aunque también se han explorado dosis semanales de 1 a 3 veces. Existen pocos datos publicados.<sup>45,46,47</sup>



## 2. Tratamiento precoz (del inglés *preemptive*)

En esta modalidad, aquellos pacientes que se encuentran en riesgo de desarrollar AI, que no están recibiendo antifúngicos con actividad frente a hongos filamentosos, se vigilan con medición sistemática de biomarcadores (Galactomanano (GM) y/o Beta D Glucando (BDG)) e imágenes (TAC), pudiendo incluirse el estudio con lavado broncoalveolar (LBA) de lesiones sospechosas con estudio microbiológico completo incluida medición de GM en LBA. En caso de resultar positivos se inicia una terapia antifúngica (Figura 1). Voriconazol: 6 mg/kg cada doce horas carga día 1, seguido de 4 mg/kg cada doce horas, para los casos en que la vigilancia sugiere aspergilosis (C-III).

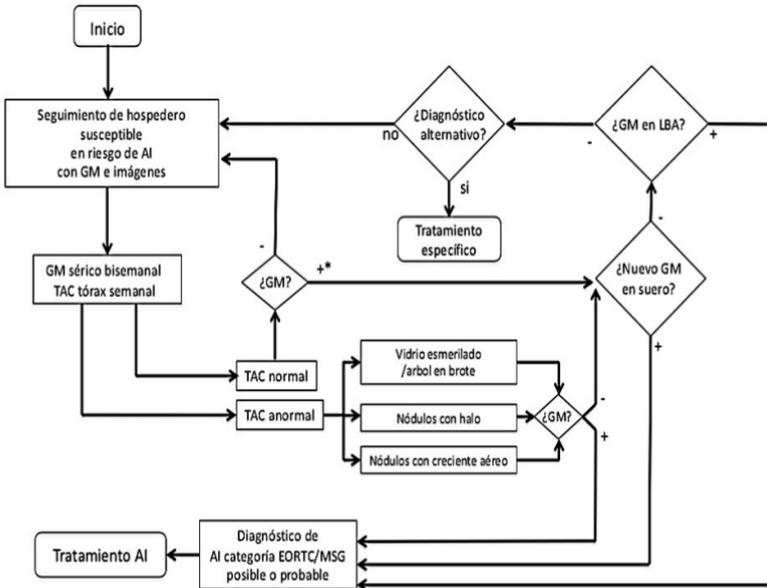


Figura 1: Vigilancia de AI en paciente en riesgo, uso de biomarcadores (GM) en suero y tomografía axial computerizada (TAC) de tórax. Incluye utilización de GM en lavado broncoalveolar en el proceso diagnóstico de alteración en las imágenes pulmonares.

(Ref: Rabagliati R. [Update in the diagnostic and therapeutic approach of invasive aspergillosis in adult population]. Rev Chilena Infectol. 2018;35(5):531-544.)

## 3. Tratamiento empírico

Esta ha sido la estrategia más utilizada durante muchos años, basada en estudios no controlados de los años 80, en que pacientes neutropénicos, luego



de persistir febriles a pesar de recibir terapia antibiótica, presentaron menor mortalidad al agregar antifúngicos al tratamiento.

Recientemente, se han comparado los antifúngicos disponibles usados de manera empírica en estudios aleatorios, en estudios randomizados doble ciego con endpoint compuesto, que dieron como resultado:

- Mayor efectividad de anfotericina liposomal que de anfotericina B deoxicolato;
- Similitud de eficacia entre caspofungina y Anfotericina liposomal, con mejor tolerancia de caspofungina;
- Ausencia de superioridad de voriconazol sobre anfotericina liposomal, pero mayor efectividad en la aparición de infección fúngica durante la terapia.

Ninguno de estos estudios fue focalizado en aspergilosis, por lo que la recomendación de antifúngicos para esta estrategia mediante tratamiento empírico de enfermedad fúngica invasora es:

- Anfotericina liposomal (A-I),
- Caspofungina (A-I),
- Voriconazol (B-I).

39

#### 4. Tratamiento dirigido

En la aspergilosis pulmonar, sinusal, SNC, cardíaca o de otro órgano, el antifúngico de elección es voriconazol 6 mg/kg cada doce horas carga día 1, seguido de 4 mg/kg cada 12 horas por vía intravenosa (A-I).

Las alternativas son:

- Anfotericina liposomal 3-5 mg/kg por día por vía intravenosa (B-I);
- Caspofungina 70 mg carga día 1, seguido de 50 mg/día vía intravenosa (B-II);
- Posconazol 200 mg cuatro veces al día (B-III);
- Itraconazol 400 mg al día (B-III).

#### Asociaciones de antifúngicos

Un estudio publicado a inicios de 2015 evaluó el uso combinado de voriconazol con anidulafungina, comparado con el uso de voriconazol en mono-



terapia, determinando una menor mortalidad a la semana 6 pero sin alcanzar diferencia estadísticamente significativa. Sin embargo, en el subgrupo de pacientes con galactomanana entre 1 a 1,5, sí se logró observar una significativamente menor mortalidad.<sup>38</sup> Por lo tanto, no se puede generalizar la terapia asociada para el manejo de AI, pero sí se puede considerar su uso en casos seleccionados (C-I).

La duración del tratamiento no está bien establecida, pero, al menos, debe prolongarse por seis a doce semanas. Incluso se puede prolongar como profilaxis secundaria en caso de persistir la inmunosupresión (C-III).

En algunos casos se debe complementar el tratamiento antifúngico con cirugía en (C-III)<sup>29</sup>:

- Lesiones cercanas a grandes vasos o pericardio;
- Lesiones que generan hemoptisis;
- Erosión de pleura o costillas;
- Endocarditis;
- Resección de nódulo único previo a TPH o quimioterapia intensiva, a fin de disminuir la carga fúngica;
- Compromiso del SNC, sinusitis y compromiso óseo.

Algunos aspectos generales por considerar en el tratamiento:<sup>29</sup>

- En los casos de aspergilosis ocular, se requiere evaluación por oftalmólogo y, junto con la terapia sistémica con voriconazol o anfotericina liposomal, se debe administrar terapia local con anfotericina.
- Aspergilosis en pacientes críticos: existen pocos datos, pero se extra-pola que la droga de elección es voriconazol, de preferencia intravenoso en dosis habituales (C-III).
- Uso previo de azoles: en pacientes en que se sospecha o confirma aspergilosis estando bajo terapia con azoles, se debe preferir Anfotericina liposomal como primera opción y como alternativa equinocandinas (C-III).
- Infección refractaria: antes de categorizar un episodio de infección refractaria, es importante confirmar el diagnóstico, constatar niveles plasmáticos óptimos, optimizar la inmunidad, considerar síndrome

de reconstitución inmune.<sup>39</sup>

- En los casos de aspergiloma, más frecuentes en pacientes con cavidades pulmonares preexistentes, y debido a la manifestación de sintomatología respiratoria, la estrategia terapéutica más importante es la resección quirúrgica. La utilidad de uso de antifúngicos no está claramente establecida, sin embargo, se recomienda que en el perioperatorio se utilice algún azol con actividad anti *Aspergillus spp.*, como itraconazol o voriconazol, aunque también se señala que podría considerarse anfortericina o equinocandinas. El período de tiempo no está establecido, sin embargo, si durante la cirugía no se presenta contaminación de la cavidad pleural, y la extracción de aspergiloma es completa, se puede suspender la terapia antifúngica prontamente en el postoperatorio.<sup>37</sup>

**Tabla 2. Recomendaciones para el tratamiento de Aspergilosis Invasiva**

	IDSA 2016 (43)	ECIL 2017 (42)	ESCMID 2018 (41)
<b>Primera Línea</b>	<b>Voriconazol</b>	<b>Isavuconazol o Voriconazol</b>	<b>Isavuconazol o Voriconazol</b>
<b>Considerar el cambio de familia de antifúngico en caso de infección de brecha</b>	Isavuconazol o Anfotericina Liposomal	Anfotericina B Liposomal	Anfotericina B Liposomal
<b>Enfermedad Refractaria o Progresiva</b>	<b>Indicación de tratamiento individualizado</b> Monitoreo de Drogas, cambio de familia de antifúngicos (AMBL, Caspofungina o tratamiento combinado)		
<b>Intolerancia</b>	Cambio de familia de antifúngicos o utilizar otro triazol sin efecto adverso superpuesto.		

Abreviaturas: IDSA: Infectious Disease Society of America; ECIL: European Conference on Infections in Leukemia; ESCMID: European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. Antifúngicos escritos en **Negrita** son considerados de primera línea en base a la calidad de la evidencia.

Adaptado de Ledoux, M.-P.; Herbrecht, R. Invasive Pulmonary Aspergillosis. J. Fungi 2023, 9, 131. <https://doi.org/10.3390/jof9020131>



**Tabla 3. Recomendaciones para profilaxis de *Aspergillus* Invasiva**

	IDSA 2016	ECIL 2017	ESCMID 2018
<b>Profilaxis para pacientes con LMA o MDS durante tratamiento de inducción remisión</b>	<b>Posaconazol</b>	<b>Posaconazol</b> Itraconazol o AMBL aerosolizada*	<b>Posaconazol</b>  AMBL, aerosolizada*
<b>Profilaxis para trasplante alogénico durante el periodo preengraftment</b>		<b>Posaconazol</b> Itraconazol o Voriconazol	<b>Posaconazol o</b> AMBL aerosolizada*
<b>Profilaxis para trasplante alogénico durante enfermedad Injerto contra huesped.</b>	<b>Posaconazol</b>	<b>Posaconazol</b> Itraconazol Voriconazol	<b>Posaconazol</b>

Abreviaturas: IDSA: Infectious Disease Society of America; ECIL: European Conference on Infections in Leukemia; ESCMID: European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases; LMA: Leucemia Mieloide Aguda; SMD: Síndrome Mielodisplásico. \* Fluconazol debe ser agregado para profilaxis de levaduras en caso de usar AMBL aerosolizada como profilaxis Antifúngicos escritos en Negrita son considerados de primera línea en base a la calidad de la evidencia.

Adaptado de Ledoux, M.-P.; Herbrecht, R. Invasive Pulmonary Aspergillosis. *J. Fungi* 2023, 9, 131. <https://doi.org/10.3390/jof9020131>



## Bibliografía

1. Dagenais TR, Keller NP. Pathogenesis of *Aspergillus fumigatus* in Invasive Aspergillosis. *Clin Microbiol Rev.* 2009 Jul;22(3):447-65. doi: 10.1128/CMR.00055-08.
2. Latgé JP. *Aspergillus fumigatus* and aspergillosis. *Clin Microbiol Rev.* 1999 Apr;12(2):310-50. doi: 10.1128/CMR.12.2.310.
3. Chamilos G, Luna M, Lewis RE, Bodey GP, Chemaly R, Tarrand JJ, Safdar A, Raad II, Kontoyannis DP. Invasive fungal infections in patients with hematologic malignancies in a tertiary care cancer center: an autopsy study over a 15-year period (1989-2003). *Haematologica.* 2006 Jul;91(7):986-9. PMID: 16757415.
4. Rabagliati B R, Fuentes L G, Guzmán D AM, Orellana U E, Oporto C J, Aedo C I, et al. Enfermedad fúngica invasora en pacientes hemato-oncológicos y receptores de trasplante de precursores hematopoyéticos bajo la perspectiva de los criterios diagnósticos EORTC/MSG. *Rev chil infectol [Internet].* jun 2009;26(3). Disponible en: [http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0716-10182009000400002&lng=en&nrm=iso&tlng=en](http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-10182009000400002&lng=en&nrm=iso&tlng=en)
5. Rabagliati R, Bertín P, Cerón I, Rojas H, Domínguez I, Vera Á, et al. Epidemiología de neutropenia febril en pacientes adultos con leucemia aguda y linfoma: Estudio de cohorte en hospitales público y privado de Santiago, Chile. *Rev chil infectol.* dic 2014;31(6):721-8.
6. Singh N, Paterson DL. *Aspergillus* infections in transplant recipients. *Clin Microbiol Rev.* 2005 Jan;18(1):44-69. doi: 10.1128/CMR.18.1.44-69.2005.
7. García-Ruiz JC, Amutio E, Pontón J. Infección fúngica invasora en pacientes inmunodeficientes [Invasive fungal infection in immunocompromised patients]. *Rev Iberoam Micol.* 2004 Jun;21(2):55-62. Spanish. PMID: 15538828.
8. Meersseman W, Lagrou K, Maertens J, Van Wijngaerden E. Invasive aspergillosis in the intensive care unit. *Clin Infect Dis.* 2007 Jul 15;45(2):205-16. doi: 10.1086/518852.
9. Fortún J, Meije Y, Fresco G, Moreno S. Aspergilosis. Formas clínicas y tratamiento. *Enf Infecc Microbiol Clín* abril 2012;30(4):201-8.
10. Baddley JW. Clinical risk factors for invasive aspergillosis. *Med Mycol.* 2011 Apr;49 Suppl 1:S7-S12. doi: 10.3109/13693786.2010.505204.
11. Martino R, Subirá M, Rovira M, Solano C, Vázquez L, Sanz GF, Urbano-Ispizua A, Brunet S, De la Cámara R; alloPBSCT Infectious/Non-infectious Complications Subcommittees of the Grupo Español de Trasplante Hematopoyético (GETH). Invasive fungal infections after allogeneic peripheral blood stem cell transplantation: incidence and risk factors in 395 patients. *Br J Haematol.* 2002 Feb;116(2):475-82. doi: 10.1046/j.1365-2141.2002.03259.x.
12. Marr KA, Carter RA, Boeckh M, Martin P, Corey L. Invasive aspergillosis in allogeneic stem cell transplant recipients: changes in epidemiology and risk factors. *Blood.* 2002 Dec 15;100(13):4358-66. doi: 10.1182/blood-2002-05-1496.



13. Kousha M, Tadi R, Soubani AO. Pulmonary aspergillosis: a clinical review. *Eur Respir Rev.* 2011 Sep 1;20(121):156-74. doi: 10.1183/09059180.00001011.
14. Soubani AO, Chandrasekar PH. The clinical spectrum of pulmonary aspergillosis. *Chest.* 2002 Jun;121(6):1988-99. doi: 10.1378/chest.121.6.1988.
15. Zmeili OS, Soubani AO. Pulmonary aspergillosis: a clinical update. *QJM.* 2007 Jun;100(6):317-34. doi: 10.1093/qjmed/hcm035.
16. Cruz R, Álvarez P, Provoste F, Ducasse K, González M, Wilson G, et al. Enfermedad fúngica invasora (EFI) por hongos filamentosos en la Región de Valparaíso, Chile, desde la implementación del diagnóstico rápido de laboratorio. *Rev chil infectol.* abr 2015;32(2):221-4.
17. Maertens J, Verhaegen J, Lagrou K, Van Eldere J, Boogaerts M. Screening for circulating galactomannan as a noninvasive diagnostic tool for invasive aspergillosis in prolonged neutropenic patients and stem cell transplantation recipients: a prospective validation. *Blood.* 2001 Mar 15;97(6):1604-10. doi: 10.1182/blood.v97.6.1604.
18. Maertens J, Maertens V, Theunissen K, Meersseman W, Meersseman P, Meers S, Verbeken E, Verhoef G, Van Eldere J, Lagrou K. Bronchoalveolar lavage fluid galactomannan for the diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis in patients with hematologic diseases. *Clin Infect Dis.* 2009 Dec 1;49(11):1688-93. doi: 10.1086/647935.
19. Leeftang MM, Debets-Ossenkopp YJ, Wang J, Visser CE, Scholten RJ, Hooft L, Bijlmer HA, Reitsma JB, Zhang M, Bossuyt PM, Vandenbroucke-Grauls CM. Galactomannan detection for invasive aspergillosis in immunocompromised patients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015 Dec 30;2015(12):CD007394. doi: 10.1002/14651858.CD007394.pub2.
20. Marr KA, Balajee SA, McLaughlin L, Tabouret M, Bentsen C, Walsh TJ. Detection of galactomannan antigenemia by enzyme immunoassay for the diagnosis of invasive aspergillosis: variables that affect performance. *J Infect Dis.* 2004 Aug 1;190(3):641-9. doi: 10.1086/422009.
21. White PL, Wingard JR, Bretagne S, Löffler J, Patterson TF, Slavin MA, Barnes RA, Pappas PG, Donnelly JP. Aspergillus Polymerase Chain Reaction: Systematic Review of Evidence for Clinical Use in Comparison With Antigen Testing. *Clin Infect Dis.* 2015 Oct 15;61(8):1293-303. doi: 10.1093/cid/civ507.
22. Aguado JM, Vázquez L, Fernández-Ruiz M, Villaescusa T, Ruiz-Camps I, Barba P, et al; PCRAGA Study Group; Spanish Stem Cell Transplantation Group; Study Group of Medical Mycology of the Spanish Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases; Spanish Network for Research in Infectious Diseases. 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 Feb 1;60(3):405-14. doi: 10.1093/cid/ciu833.
23. Caillot D, Couaillier JF, Bernard A, Casanovas O, Denning DW, Mannone L,



- Lopez J, Couillault G, Piard F, Vagner O, Guy H. Increasing volume and changing characteristics of invasive pulmonary aspergillosis on sequential thoracic computed tomography scans in patients with neutropenia. *J Clin Oncol*. 2001 Jan 1;19(1):253-9. doi: 10.1200/JCO.2001.19.1.253
24. Koren Fernández L, Alonso Charterina S, Alcalá-Galiano Rubio A, Sánchez Nistal MA. Las diferentes manifestaciones de la aspergilosis pulmonar. Hallazgos en tomografía computarizada multidetector. *Radiología*. nov 2014;56(6):496-504.
25. Nucci M, Nouér SA, Cappone D, Anaissie E. Early diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis in hematologic patients: an opportunity to improve the outcome. *Haematologica*. 2013 Nov;98(11):1657-60. doi: 10.3324/haematol.2013.094359.
26. Ascioglu S, Rex JH, de Pauw B, Bennett JE, Bille J, Crokaert F, et al; Invasive Fungal Infections Cooperative Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer; Mycoses Study Group of the National Institute of Allergy and Infectious Diseases. Defining opportunistic invasive fungal infections in immunocompromised patients with cancer and hematopoietic stem cell transplants: an international consensus. *Clin Infect Dis*. 2002 Jan 1;34(1):7-14. doi: 10.1086/323335.
27. De Pauw B, Walsh TJ, Donnelly JP, Stevens DA, Edwards JE, Calandra T, et al; European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group; National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. *Clin Infect Dis*. 2008 Jun 15;46(12):1813-21. doi: 10.1086/588660.
28. Walsh TJ, Anaissie EJ, Denning DW, Herbrecht R, Kontoyiannis DP, et al; Infectious Diseases Society of America. Treatment of aspergillosis: clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2008 Feb 1;46(3):327-60. doi: 10.1086/525258.
29. Caillot D, Bassaris H, McGeer A, Arthur C, Prentice HG, Seifert W, De Beule K. Intravenous itraconazole followed by oral itraconazole in the treatment of invasive pulmonary aspergillosis in patients with hematologic malignancies, chronic granulomatous disease, or AIDS. *Clin Infect Dis*. 2001 Oct 15;33(8):e83-90. doi: 10.1086/323020.
30. Pascual A, Calandra T, Bolay S, Buclin T, Bille J, Marchetti O. Voriconazole therapeutic drug monitoring in patients with invasive mycoses improves efficacy and safety outcomes. *Clin Infect Dis*. 2008 Jan 15;46(2):201-11. doi: 10.1086/524669.
31. Herbrecht R, Denning DW, Patterson TF, Bennett JE, Greene RE, Oestmann



- JW, et al; 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 Aug 8;347(6):408-15. doi: 10.1056/NEJMoa020191.
32. Walsh TJ, Raad I, Patterson TF, Chandrasekar P, Donowitz GR, Graybill R, et al. Treatment of invasive aspergillosis with posaconazole in patients who are refractory to or intolerant of conventional therapy: an externally controlled trial. *Clin Infect Dis.* 2007 Jan 1;44(1):2-12. doi: 10.1086/508774.
  33. Ullmann AJ, Aguado JM, Arian-Akdagli S, Denning DW, Groll AH, Lagrou K, et al. Diagnosis and management of Aspergillus diseases: executive summary of the 2017 ESCMID-ECMM-ERS guideline. *Clin Microbiol Infect.* 2018 May;24 Suppl 1:e1-e38. doi: 10.1016/j.cmi.2018.01.002.
  34. Maertens J, Egerer G, Shin WS, Reichert D, Stek M, Chandwani S, et al; Study Team CAN-DOIA. Caspofungin use in daily clinical practice for treatment of invasive aspergillosis: results of a prospective observational registry. *BMC Infect Dis.* 2010 Jun 22;10:182. doi: 10.1186/1471-2334-10-182.
  35. Cordonnier C, Bresnik M, Ebrahimi R. Liposomal amphotericin B (AmBisome) efficacy in confirmed invasive aspergillosis and other filamentous fungal infections in immunocompromised hosts: a pooled analysis. *Mycoses.* 2007 May;50(3):205-9. doi: 10.1111/j.1439-0507.2007.01362.x.
  36. Cornely OA, Maertens J, Bresnik M, Ebrahimi R, Ullmann AJ, Bouza E, et al; AmBiLoad Trial Study Group. Liposomal amphotericin B as initial therapy for invasive mold infection: a randomized trial comparing a high-loading dose regimen with standard dosing (AmBiLoad trial). *Clin Infect Dis.* 2007 May 15;44(10):1289-97. doi: 10.1086/514341.
  37. Patterson TF, Thompson GR 3rd, 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 Aug 15;63(4):e1-e60. doi: 10.1093/cid/ciw326.
  38. Schwartz S, Behre G, Heinemann V, Wandt H, Schilling E, Arning M, et al. Aerosolized amphotericin B inhalations as prophylaxis of invasive aspergillus infections during prolonged neutropenia: results of a prospective randomized multicenter trial. *Blood.* 1999 Jun 1;93(11):3654-61. PMID: 10339471.
  39. Rijnders BJ, Cornelissen JJ, Slobbe L, Becker MJ, Doorduyn JK, Hop WC, et al. Aerosolized liposomal amphotericin B for the prevention of invasive pulmonary aspergillosis during prolonged neutropenia: a randomized, placebo-controlled trial. *Clin Infect Dis.* 2008 May 1;46(9):1401-8. doi: 10.1086/586739.
  40. Xia D, Sun WK, Tan MM, Zhang M, Ding Y, Liu ZC, et al. Aerosolized amphotericin B as prophylaxis for invasive pulmonary aspergillosis: a meta-analysis. *Int J Infect Dis.* 2015 Jan;30:78-84. doi: 10.1016/j.ijid.2014.11.004.
  41. 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 Jan 20;162(2):81-9. doi: 10.7326/M13-2508. Erratum in: *Ann Intern Med.* 2015 Mar 17;162(6):463. Erratum in: *Ann Intern Med.* 2019 Feb 5;170(3):220. PMID: 25599346.
42. Nucci M, Perfect JR. When primary antifungal therapy fails. *Clin Infect Dis.* 2008 May 1;46(9):1426-33. doi: 10.1086/587101.
  43. Tissot F, Agrawal S, Pagano L, Petrikos G, Groll AH, Skiada A, et al. ECIL-6 guidelines for the treatment of invasive candidiasis, aspergillosis and mucormycosis in leukemia and hematopoietic stem cell transplant patients. *Haematologica.* 2017 Mar;102(3):433-444. doi: 10.3324/haematol.2016.152900.
  44. Ledoux MP, Herbrecht R. Invasive Pulmonary Aspergillosis. *J Fungi (Basel).* 2023 Jan 17;9(2):131. doi: 10.3390/jof9020131.

