

MONITOREO TERAPÉUTICO DE ITRACONAZOL EN PACIENTES CON ASPERGILOSIS PULMONAR CRÓNICA: POSIBLE SOLUCIÓN A UN PROBLEMA FRECUENTE

FLORENCIA CAPACCIOLI¹, FERNANDO MESSINA², GABRIELA SANTISO², EMMANUEL MARIN², MERCEDES ROMERO², CHRISTIAN HÖCHT¹, JAVIER OPEZZO¹, FACUNDO BERTERA¹

¹Cátedra de Farmacología, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires,

²Unidad Micología, Hospital Dr. Francisco J. Muñiz, Buenos Aires

Dirección postal: Facundo Bertera, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires, Junín 956, 1113 Buenos Aires, Argentina

E-mail: fbertera@ffyba.uba.ar

Recibido: 3-VII-2024

Aceptado: 26-VII-2024

Resumen

Introducción: La aspergilosis pulmonar crónica es una enfermedad fúngica que sin tratamiento específico genera una destrucción lenta y progresiva del parénquima pulmonar. La terapia farmacológica recomendada se basa en la administración de antifúngicos por vía oral de larga duración. La eficacia del tratamiento (especialmente con itraconazol) ronda el 65% y la aparición de recurrencias el 10-15%. Una de las causas podría ser un deficiente nivel plasmático del itraconazol. Se planteó como objetivo implementar el monitoreo terapéutico (MT) de itraconazol en pacientes de un hospital público de la Ciudad de Buenos Aires mediante un método sensible, preciso, rápido y fácilmente reproducible. Luego, con base en los resultados obtenidos, tomar una conducta terapéutica.

Materiales y métodos: Se obtuvieron dos muestras de sangre venosa de aproximadamente 2 ml de cada paciente, las cuales fueron analizadas mediante cromatografía líquida (HPLC).

Resultados: Se tomaron muestras de 36 pacientes y se realizó estudio micológico, de anticuerpos y el MT de itraconazol. Un total de 10 pacientes (27.8%) mostraron niveles por fuera del rango terapéutico.

Discusión: El MT de itraconazol es una herramienta sumamente útil para mejorar la eficacia del tratamiento de la aspergilosis pulmonar crónica, el pronóstico de la enfermedad y reducir el porcentaje de recidivas. El mé-

todo desarrollado fue rápido, preciso y reproducible, por tal motivo puede ser útil para ser aplicado en el ámbito hospitalario público, donde justamente no existe ninguno similar, y con ello modificar conductas terapéuticas con el fin de optimizar los tratamientos.

Palabras clave: itraconazol, monitoreo terapéutico, aspergilosis pulmonar crónica

Abstract

Therapeutic monitoring of itraconazole in patients with chronic pulmonary aspergillosis: a possible solution to a frequent problem

Introduction: Chronic pulmonary aspergillosis is a fungal disease that, without specific treatment, generates a slow and progressive destruction of the lung parenchyma. The recommended pharmacological therapy is long-term oral antifungal administration. The efficacy of the treatment (especially with itraconazole) is around 65% and the frequency of recurrences 10-15%. One of the causes could be a deficient plasma level of itraconazole. The objective was to implement therapeutic monitoring (TM) of itraconazole using a sensitive, precise, rapid and reproducible method. Then, based to the results obtained, take a therapeutic approach.

Materials and methods: Two venous blood samples of approximately 2 ml were obtained from each patient, which were analyzed by liquid chromatography (HPLC).

Results: Samples were taken from 36 patients and mycological, antibody and MT of itraconazole studies were performed. A total of 10 patients (27.8 %) showed levels outside the therapeutic range.

Discussion: The TM of itraconazole is a useful tool to improve the effectiveness of chronic pulmonary aspergillosis treatment, the prognosis of the pathology and reduce the percentage of recurrences. The developed method is fast, precise and reproducible, for this reason it can be very useful to be applied in the public hospital setting, where there is precisely no similar one, and thus modify therapeutic behaviors in order to optimize treatments.

Key words: itraconazole, therapeutic monitoring, chronic pulmonary aspergillosis

PUNTOS CLAVE

Conocimiento actual

- La aspergilosis pulmonar crónica es una enfermedad fúngica que sin tratamiento genera destrucción del parénquima pulmonar. La eficacia del mismo, sin embargo, ronda el 65% existiendo además un 10-15% de recurrencias.
- La terapia recomendada es la administración de antifúngicos azoles por vía oral a largo plazo, siendo fundamental el mantenimiento de niveles plasmáticos adecuados.

Contribución del artículo al conocimiento actual

- Se desarrolló un método reproducible, rápido y económico con el fin de realizar el monitoreo terapéutico de itraconazol en pacientes con aspergilosis pulmonar crónica en el ámbito hospitalario público.
- Se realizó el monitoreo terapéutico en 36 pacientes. El 27.8% mostró niveles plasmáticos por fuera del rango terapéutico. En todos los casos se evaluó un cambio de dosis.

La aspergilosis pulmonar crónica es una enfermedad fúngica que puede manifestarse

clínica y radiológicamente con diferentes presentaciones: aspergiloma simple (bola fúngica), aspergilosis pulmonar cavitaria crónica (complejo de cavidades), aspergilosis pulmonar crónica fibrosante, aspergilosis nodular y aspergilosis pulmonar invasiva subaguda (crónica necrotizante)^{1,2}. La forma clínica más común de aspergilosis pulmonar es la aspergilosis pulmonar cavitaria crónica. Esta forma clínica, sin tratamiento farmacológico específico genera una destrucción lenta y progresiva del parénquima pulmonar. La aspergilosis pulmonar invasiva subaguda es una infección progresiva más rápida (<3 meses) que generalmente se encuentra en pacientes inmunocomprometidos, por lo cual el seguimiento y tratamiento debe ser semejante al de la aspergilosis invasiva^{1,3}. La terapia recomendada es la administración de antifúngicos por vía oral a largo plazo, con el fin de mejorar el estado de salud general y los síntomas respiratorios, detener la hemoptisis y prevenir la progresión. La mayoría de las guías de manejo de la enfermedad se basan en estudios de cohortes (ya sean prospectivos o retrospectivos) o informes de casos^{4,5}. Son pilares del éxito terapéutico la vigilancia cuidadosa de las concentraciones séricas de antifúngicos, las interacciones farmacológicas y los posibles efectos tóxicos. En relación con ello, existen algunas recomendaciones sobre la duración del tratamiento de mantenimiento, en donde las diferentes sociedades de infectología promueven directrices variadas, como por ejemplo la prolongación de la terapia de mantenimiento en un período que va desde un año hasta “toda la vida”. El análisis de eficacia suele basarse en scores compuestos que incluyen respuestas clínicas, radiológicas y micológicas, mientras que el análisis de seguridad de los medicamentos requiere tanto la medición de los niveles de los antifúngicos en plasma como de la evaluación clínica de efectos adversos⁶. Una respuesta favorable al tratamiento se evidencia como una mejoría sintomática con mejoría radiológica o, en algunos casos, con una mejoría sintomática a pesar de no hallarse una mejoría en las alteraciones radiológicas después de completar, al menos, 6 meses de terapia antimicótica. Por otro lado, y como es lógico, una respuesta desfavorable se define como el empeoramiento o la ausencia de mejoría sin-

tomática independientemente del cambio radiológico⁶. Aun así, el tratamiento a largo plazo con antifúngicos está lejos de dar una respuesta óptima a la totalidad de los pacientes. Existen varios estudios que focalizan en la eficacia del tratamiento (especialmente con itraconazol), que ronda el 65% y a esto se suma la aparición de recurrencias, que según los estudios se da en el 10-15% de los pacientes bajo tratamiento con este agente⁷. Una de las posibles causas de esta relativamente baja eficacia, así como de las recurrencias en el tratamiento, podría ser un deficiente nivel plasmático de itraconazol en los pacientes con aspergilosis pulmonar crónica. Un nivel menor al óptimo no solamente será ineficaz, sino que, por otro lado, puede generar una disminución de la sensibilidad del patógeno al agente antifúngico, lo cual podría explicar la aparición de recurrencias en los pacientes adherentes al tratamiento^{1,8}. Por otro lado, niveles mayores a los recomendados posiblemente generen efectos adversos y toxicidad que pueden terminar con el abandono del tratamiento por parte del paciente o la discontinuación del mismo por parte del médico tratante. El monitoreo terapéutico de drogas es una valiosa herramienta, útil para asegurar una exposición adecuada a los medicamentos, con el fin de aumentar la eficacia, minimizar la resistencia y reducir los efectos secundarios^{9,10}. Su objetivo es mejorar el cuidado del paciente a través de la medición de la concentración de los fármacos en sangre, y posterior ajuste de las dosis de las drogas para mejorar resultados terapéuticos, en la población general o en poblaciones especiales^{10,11}. Como bien es sabido, las concentraciones subterapéuticas de drogas causan una disminución de las tasas de curación y pueden inducir resistencia a los diferentes agentes antimicrobianos¹². Por otro lado, las concentraciones plasmáticas elevadas pueden producir una toxicidad importante, incluyendo hepatotoxicidad, que puede derivar en insuficiencia hepática. Además, la farmacocinética de los azoles (grupo de antimicóticos al que pertenece el itraconazol) presenta una gran variabilidad interindividual, producida entre otras causas por alteraciones en la absorción y en el metabolismo¹⁰⁻¹³. Por lo tanto, la aplicación del MT en la terapia de la aspergilosis pulmonar crónica podría ser útil para lograr

concentraciones terapéuticas del itraconazol en una etapa temprana de tratamiento y reducir el número de recidivas.

En base a lo desarrollado anteriormente, el objetivo del presente trabajo fue implementar el monitoreo terapéutico de itraconazol mediante el desarrollo de un método sensible, rápido y reproducible que permita, según los resultados obtenidos, tomar una conducta terapéutica.

Materiales y métodos

Para realizar el MT se obtuvieron dos muestras de sangre venosa de aproximadamente 2 mL de cada paciente, luego de la firma del consentimiento informado. El protocolo fue aprobado por el Comité de Ética de la Facultad de Farmacia y Bioquímica (UBA) según la resolución RESCD-2023-393-E-UBA-DCT_FFYB.

Las muestras se tomaron luego de dos semanas de iniciado el tratamiento, una vez dentro del estado estacionario o nivel estable, en el valle o predosis. La toma de muestra se debe realizar en este momento debido que se ha demostrado que la eficacia del tratamiento con itraconazol tiene relación directa con los niveles alcanzados en el valle. De esta manera, se ha observado que cuando los niveles plasmáticos en el valle caen por debajo de 0.5 ug/ml la eficacia decae notoriamente. Mediante centrifugación se separó el plasma y se congeló a -20°C hasta su análisis, el cual se realizó en la cátedra de Farmacología de la Facultad de Farmacia y Bioquímica (UBA), mediante cromatografía líquida (HPLC), luego de realizar una desproteinización con acetonitrilo y sulfato de zinc (Fig. 1). Las condiciones del método desarrollado fueron: fase estacionaria, en columna Luna C18, y fase móvil compuesta por: acetonitrilo 60%, agua 40%, trietanolamina 0.2%, ácido fosfórico 0.25% y un pH=2.8. Como detección se utilizó fluorometría (Fig. 2 A, B, C). Los niveles plasmáticos obtenidos se compararon con el rango terapéutico de itraconazol en el valle según bibliografía (0.5 - 4.0 ug/mL)

Resultados

Se tomaron muestras de 36 pacientes con diagnóstico de aspergilosis pulmonar crónica de las cuales se realizó estudio micológico, de anticuerpos y el MT de itraconazol. En cuanto al estudio micológico la mayor parte de las muestras fueron positivas para *Aspergillus fumigatus*, mientras que un porcentaje menor fueron positivas para *Aspergillus niger* y *Aspergillus flavus*.

Los valores obtenidos se hallaron entre 0.14 y 5.46 ug/mL con un nivel promedio de 1.81 ug/

Figura 1 | Procedimiento de toma y tratamiento de muestra

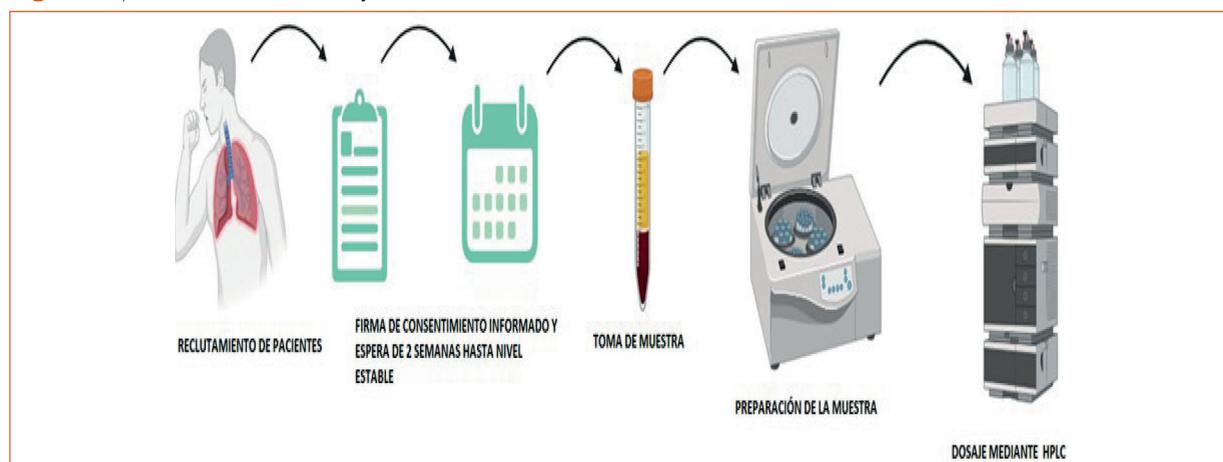
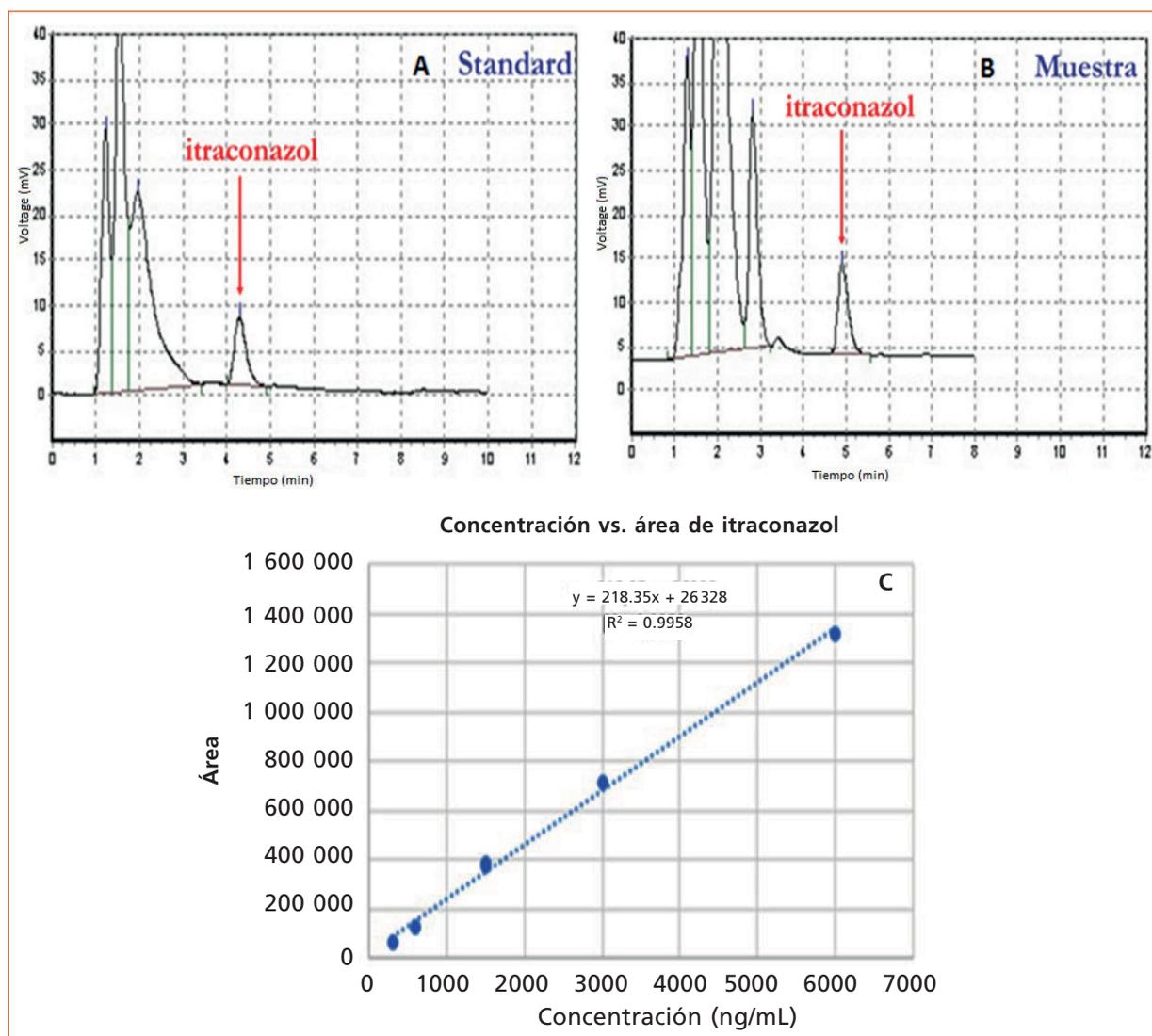


Figura 2 | A: Cromatograma del estándar. B: Cromatograma de muestra. C: Curva de calibración



mL. Un total de 7 pacientes (19.4 %) mostraron niveles subóptimos del antifúngico, dentro de este grupo se hallaron 2 pacientes con niveles plasmáticos no detectables. Por otro lado, 3 pacientes (8.3 %) mostraron niveles mayores a los recomendados (Fig. 3).

En total, el 27.8 % de los pacientes estuvo fuera de rango y en todos los casos se elevó una alerta para citar a los mismos y evaluar un cambio en la dosificación, además se realizó una evaluación de la concentración de anticuerpos (Fig. 4). El método cromatográfico desarrollado fue preciso, económico y rápido. Con una reproducibilidad y robustez que lo hacen muy fácilmente aplicable en el ámbito hospitalario.

Discusión

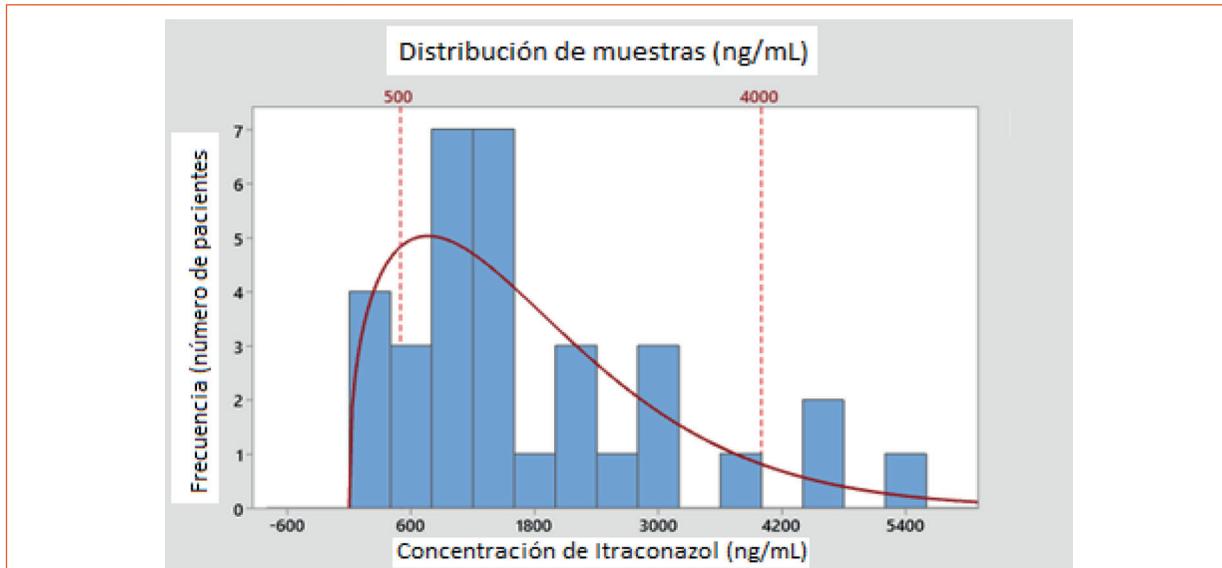
Las enfermedades fúngicas cobran una importancia cada vez más significativa en la salud. Existe una mayor comprensión de la farmacolo-

gía antifúngica y de la caracterización de la relación exposición-respuesta a fármacos antimicóticos. A esto se suma un mayor reconocimiento en relación a que la monitorización de los niveles plasmáticos de los agentes antifúngicos es fundamental en una amplia gama de entornos clínicos. Asimismo, aún quedan interrogantes por responder y terapéuticas por optimizar, con el fin de obtener una mejor eficacia en los tratamientos y una mejor calidad de vida de los pacientes. La frecuencia óptima de monitoreo terapéutico de antifúngicos se desconoce en lo que se refiere a terapia antifúngica a largo plazo, pero depende en gran medida del juicio clínico. El itraconazol es un antifúngico triazólico con actividad antifúngica de amplio espectro. Es activo contra patógenos fúngicos tales como *Candida* spp., y *Aspergillus* spp. La biodisponibilidad oral de itraconazol es variable y depende de la formulación específica, la misma aumenta con

Figura 3 | Clasificación de pacientes según niveles plasmáticos obtenidos



Figura 4 | Dispersión de niveles plasmáticos de itraconazol



los alimentos y con la acidez gástrica. La farmacocinética de itraconazol no es lineal, aunque esto está pobremente caracterizado, y el mismo se acumula lentamente alcanzando, por lo general, concentraciones de 0.5 a 1 mg/L después de 7 a 15 días de iniciado el tratamiento con las dosis estándar. Por otro lado, se metaboliza a través de mecanismos oxidativos y principalmente a través de la isoenzima CYP3A4, citocromo al cual el mismo itraconazol inhibe, lo que conduce a una serie de efectos clínicamente relevantes como consecuencia de las interacciones medicamentosas.

El MT de itraconazol es una herramienta sumamente útil para mejorar la eficacia del tratamiento de aspergilosis pulmonar crónica, el pronóstico de la afección y reducir el porcentaje de recidivas. El método desarrollado fue rápido, preciso y reproducible, por tal razón puede ser de gran utilidad para ser aplicado en el ámbito

hospitalario, donde justamente no existe ninguno similar, y con ello modificar conductas terapéuticas con el fin de optimizar los tratamientos.

Cabe destacar, además, que muchos de los pacientes de nuestro ámbito presentan múltiples tratamientos, como por ejemplo antirretrovirales, antibióticos y otros agentes utilizados en enfermedades no infecciosas, que incrementan la probabilidad de generar interacciones farmacocinéticas con el itraconazol y alterar sus niveles plasmáticos. Por otra parte, este podría ser el puntapié inicial para realizar monitoreo terapéutico de otros agentes farmacológicos de relevancia en nuestro medio, por ejemplo, voriconazol, cuya estructura es similar al itraconazol, y que también es indicado en el tratamiento de esta y otras infecciones fúngicas y en las cuales se recomienda el estricto control de los niveles plasmáticos.

Conflicto de intereses: Ninguno para declarar

Bibliografía

1. Romero M, Messina F, Marin E, et al. Antifungal resistance in clinical isolates of *Aspergillus* spp.: When local epidemiology breaks the norm. *J Fungi Base* 2019; 5: 41.
2. Patterson T, Thompson G, Denning D, 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.
3. Osornio J, Corzo-Leon D, Ponce-de-Leon. Epidemiology of invasive fungal infections in Latin America. *Curr Fungal Infect Rep* 2012; 6: 23-34.
4. Denning D, Cadranell J, Beigelman-Aubry C, et al. Chronic pulmonary aspergillosis: rationale and clinical guidelines for diagnosis and management. *Eur Respir J* 2016; 47:45-68.
5. Kohno S, Izumikawa K, Ogawa K, et al. Intravenous micafungin versus voriconazole for chronic pulmonary aspergillosis: a multicenter trial in Japan. *J Infect* 2010; 61: 410-8.
6. Agarwal R, Vishwanath G, Aggarwal AN, et al. Itraconazole in chronic cavitary pulmonary aspergillosis: a randomised controlled trial and systematic review of literature. *Mycoses* 2013; 56: 559-70.
7. Byung Woo J, Kyeongman J, Jung Seop E, et al. Clinical characteristics and treatment outcomes of chronic pulmonary aspergillosis. *Med Mycol* 2013; 51:811-7.
8. Ullmann A, Aguado J, Arikan-Agdagly S, et al. Diagnosis and management of *Aspergillus* diseases: executive summary of the 2017 ESCMID-ECMM-ERS guideline. *Clin Microbiol Infect* 2018; 24 Suppl 1: e1-e38.
9. Ashbee R, Barnes R, Johnson E, et al. Therapeutic drug monitoring (TDM) of antifungal agents: guidelines from the British Society for Medical Mycology. *J Antimicrob Chemother* 2014; 69: 1162-76.
10. Andes D, Pascual A, Marchetti O. Antifungal therapeutic drug monitoring: established and emerging indications. *Antimicrob Agents Chemother* 2009; 53: 24-34.
11. Hope WW, Billaud EM, Lestner J, et al. Therapeutic drug monitoring for triazoles. *Curr Opin Infect Dis* 2008; 21: 580-6.
12. Sabatelli F, Patel R, Mann P, et al. In vitro activities of posaconazole, fluconazole, itraconazole, voriconazole, and amphotericin B against a large collection of clinically important molds and yeasts. *Antimicrob Agents Chemother* 2006; 50: 2009-15.
13. Bellmann R. Clinical pharmacokinetics of systemically administered antimycotics. *Curr Clin Pharmacol* 2007; 2: 37-58.