

Enfermedad fúngica invasora por hongos filamentosos en pacientes hematológicos

La enfermedad fúngica invasora (EFI) por hongos filamentosos ha aumentado en frecuencia durante la última década. Este incremento se debe, por una parte, a la existencia de un mayor número de pacientes en riesgo, por someterse a tratamientos inmunosupresores o terapias invasivas y, por otra, a la mejora de los métodos diagnósticos microbiológicos y de las pruebas de imagen, especialmente la tomografía axial computarizada de alta resolución (TACAR).

La tasa de mortalidad media relacionada con la aspergilosis invasora (AI) es superior al 50% en algunos grupos de pacientes hematológicos, como los pacientes con leucemia aguda o los receptores de trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH).

Aspergilosis invasora en el paciente hematológico

Las características de la EFI en los pacientes oncohematológicos están en constante evolución. Mientras en la década de 1980 la candidiasis era la micosis más prevalente, la generalización del uso profiláctico del fluconazol a principios de la década de 1990 dio lugar a un notable descenso de la EFI por levaduras. Sin embargo, la EFI por hongos filamentosos (EFI-HF) en general

La incidencia de EFI-HF probada o probable en los pacientes hematológicos de riesgo oscila entre el 4 y el 22%, tratándose de AI en la mayoría de los casos.

En la mayor serie de autopsias (n=1.017) en pacientes con hemopatías malignas del MD Anderson Cancer Center, durante el periodo 1989-2003, la proporción de EFI probada por necropsia fue del 31%, la mayoría de las cuales (75%) se diagnosticaron en ese momento.

Los principales factores de riesgo son relacionados con el tratamiento recibido, los específicos de los pacientes que se someten a un trasplante hematopoyético (procedimiento, donante, complicaciones), los relativos a las condiciones medioambientales y, finalmente, los derivados de la patogenicidad o virulencia intrínseca de cada especie de *Aspergillus*

a partir de unos 10 días de neutropenia el riesgo de aspergilosis se incrementa en relación directa con la duración de la neutropenia. Además, la neutropenia inducida por quimioterapia se asocia con linfopenia (particularmente la de las poblaciones T), así como con alteraciones del sistema mononuclear fagocítico, que constituyen también factores de riesgo para el desarrollo de AI.

Aproximadamente un 30-50% de los pacientes con AI previa presentan una reactivación durante un nuevo episodio de neutropenia o durante un trasplante si no se ha empleado la profilaxis secundaria adecuada.

Varios estudios han demostrado que los corticoides reducen la respuesta inmune del huésped frente a *Aspergillus* mediante la alteración de la capacidad del macrófago alveolar para eliminar las conidias fúngicas fagocitadas y la disminución de la producción de citocinas y quimiocinas proinflamatorias, importantes para el reclutamiento de neutrófilos y monocitos.

La patogenicidad intrínseca de la especie de *Aspergillus* a la que el paciente se expone tiene escasa correlación con el desarrollo de una AI; sin embargo, la especie infectante de *Aspergillus* sí puede tener implicaciones en la agresividad, la respuesta al tratamiento y el pronóstico de la complicación

Formas clínicas

Dado que la puerta de entrada suele ser la vía respiratoria, las dos formas más habituales de la AI primaria son la aspergilosis rinosinusal aguda y, sobre todo, la aspergilosis pulmonar invasora (API). La clínica de la API es muy inespecífica, en forma de tos, disnea o fiebre. La existencia de dolor torácico y hemoptisis se explica por la invasión y la obstrucción de una o varias arterias por émbolos fúngicos. Estas manifestaciones, aunque pueden tener una elevada morbilidad, no reflejan necesariamente progresión de la AI, sino que suelen presentarse durante el proceso de resolución, a menudo coincidiendo con la recuperación del recuento de neutrófilos, a modo de síndrome de reconstitución inmune.

La AI rinosinusal aguda se caracteriza por la invasión de la mucosa con infarto y la extensión centrífuga hacia estructuras contiguas y el endocráneo (AI rinocerebral). Su sintomatología puede incluir congestión nasal, dolor rinosinusal u orbitario, cefalea, ceguera monocular,

epistaxis, fiebre, tumefacción y proptosis. Las pruebas de imagen de la aspergilosis sinusal pueden mostrar opacificación de senos con erosión del septo nasal, erosión ósea en la órbita o en el paladar duro. Las pruebas de imagen en la aspergilosis pulmonar revelan nódulos, signo del halo, bronconeumonía, consolidación lobar, neumonía segmentaria y lesiones cavitadas. Otras pruebas diagnósticas como la detección de β -D-glucano y la detección de ADN de *Aspergillus* por PCR pueden ser útiles, pero no están plenamente incorporadas a la práctica asistencial.

Estrategia frente a la aspergilosis invasora

La estrategia integral frente a la AI en el paciente hematológico incluye, además del diagnóstico precoz, la profilaxis (farmacológica y no farmacológica) y el tratamiento. En el tratamiento quedan agrupadas cuatro estrategias no excluyentes: el tratamiento empírico del paciente neutropénico febril, el tratamiento anticipado (basado en pruebas radiológicas y de laboratorio de diagnóstico precoz), el tratamiento dirigido (de la AI probada o probable) de primera línea y el tratamiento de rescate

Sin embargo, la exposición a los nuevos azoles con actividad frente a *Aspergillus* en tratamientos profilácticos puede disminuir la sensibilidad de la técnica. Existen nuevas técnicas en marcha (β -D-glucano, PCR en tiempo real) que sin duda ayudarán a establecer un diagnóstico más rápido de la infección. Actualmente, la TACAR se ha convertido en un elemento indispensable para establecer un diagnóstico precoz. Esta presenta una cinética característica a lo largo del proceso.

Profilaxis farmacológica de la aspergilosis invasora

Si bien las medidas profilácticas frente a *Aspergillus* se adoptan fundamentalmente para evitar su adquisición a partir del aire que rodea al paciente, también es posible actuar sobre las hifas que ya hayan alcanzado el árbol bronquial al disponer de antifúngicos orales eficaces frente a este hongo. Sin embargo, los estudios publicados no han alcanzado, por ahora, la evidencia suficiente como para que pueda considerarse, por una u otra vía de administración, el fármaco de elección en la profilaxis primaria. En lo que a las candidinas se refiere, no existen evidencias suficientemente relevantes para su empleo sistemático como profilaxis de la AI

en enfermos hematológicos. La profilaxis con posaconazol ha demostrado su eficacia en la profilaxis de las EFI, en concreto de la aspergilosis en la fase de neutropenia posquimioterapia para LMA y SMD y en alo-TPH con EICH. El voriconazol, el tercero de los azoles de amplio espectro (con cobertura de hongos filamentosos), ha demostrado eficacia en la prevención de la AI en pacientes sometidos a alo-TPH. La posibilidad de administración intravenosa, así como su buena biodisponibilidad oral (administrado en ayunas) lo convierten en un fármaco de gran interés práctico en la prevención de la AI en el paciente hematológico.

Tratamiento de la aspergilosis invasora

El tratamiento antifúngico de la AI ha cambiado considerablemente en las dos últimas décadas con la llegada de nuevos antifúngicos.

el tratamiento empírico se basa en dos estudios realizados con ABD hace ya 30 años, cuando no se disponía de las técnicas diagnósticas actuales, en los que se redujo la incidencia y mortalidad de la AI/EFI. El concepto de tratamiento anticipado aplicado a la EFI (administración de antifúngicos en pacientes con positividad del galactomanano o presencia de una imagen compatible con EFI en la TAC de tórax o de senos paranasales) se propuso en 2005, con el objetivo de reducir el número de pacientes que reciben tratamiento empírico, manteniendo la precocidad del mismo.

El tratamiento dirigido consiste en el empleo de antifúngicos cuando hay pruebas concluyentes de EFI.

Tratamiento de rescate de la aspergilosis invasora

La mayoría de los estudios publicados sobre el tratamiento de rescate de la AI son de escasa calidad metodológica, lo que hace que sus conclusiones no alcancen niveles altos de evidencia. La mayoría de los agentes terapéuticos han mostrado tasas modestas de respuesta global, con escasa proporción de respuestas completas. Así pues, factores como la toxicidad esperable o la vía de administración de los distintos fármacos pueden ayudar a elegir una u otra opción terapéutica. La elección del tratamiento antifúngico de rescate debería estar supeditada, de ser posible, a la identificación del agente causal.

Infecciones por hongos emergentes

Las EFI causadas por hongos filamentosos emergentes han incrementado su incidencia durante las últimas dos décadas. Las infecciones producidas por mucorales suelen afectar a la esfera rinocerebral, maxilar y pulmonar con diseminación a otros órganos. Las imágenes radiológicas de las infecciones producidas por hongos filamentosos emergentes suelen ser indistinguibles de las de la AI, por lo que técnicas más agresivas, como la biopsia de la zona afectada, suelen ser necesarias para el diagnóstico etiológico.

Mucormicosis

Los factores de riesgo para la mucormicosis en los pacientes hematológicos incluyen la neutropenia prolongada, los corticoides, la diabetes y la sobrecarga de hierro. Se manifiesta típicamente con afectación pulmonar, sinusal, sinoorbitaria, rinocerebral o cutánea.

La extensión por contigüidad puede afectar la órbita con proptosis y paresia de la musculatura extraocular, afectación del paladar duro y extensión al cerebro. Una escara en el paladar o en los cornetes nasales es sugestiva de mucormicosis, pero otros hongos filamentosos pueden producir hallazgos similares. La enfermedad cutánea primaria aislada puede seguir a un traumatismo mínimo.

Fusariosis

Las infecciones por *Fusarium* en pacientes hematológicos causan enfermedad sinopulmonar y diseminada. La neutropenia prolongada es el factor de riesgo más común. La puerta de entrada suele ser el tracto sinopulmonar, pero también puede ser por infección periungueal (onicomicosis, paroniquia y celulitis) y de tejidos blandos. Aproximadamente en la mitad de los casos se documenta fungemia. Las especies de *Fusarium* es variable, la terapia inicial consiste en la combinación de anfotericina B y voriconazol mientras se esperan los resultados de sensibilidad. La identificación de la especie no es suficientemente predictiva de la sensibilidad a los antifúngicos. Cuando se dispone de la sensibilidad puede ajustarse la terapia.

Escedosporiasis

Las infecciones por *Scedosporium* causan enfermedad sinopulmonar y diseminación al SNC, que son histológicamente indistinguibles de las causadas por *Aspergillus* y *Fusarium*. Dado que *Scedosporium apiospermum* es a menudo resistente a la anfotericina B, pero sensible al voriconazol y al posaconazol, establecer el diagnóstico microbiológico es importante para la elección del tratamiento.

Las infecciones por hongos dematiáceos (denominadas feohifomicosis) pueden causar sinusitis, neumonía, infección del SNC, fungemia, infección de tejidos blandos y enfermedad diseminada. El tratamiento consiste en terapia antifúngica sistémica y en la escisión quirúrgica de la lesión localizada cuando es factible. Según los perfiles de sensibilidad y la experiencia clínica, el agente de elección para la terapia primaria es el voriconazol.