

Nombre del alumno:

Mussolini Macnealy Paz

Nombre del docente:

Culebro Ricaldi Jose Miguel

Tema:

“Ensayo de enfermedad fúngica invasora por hongos filamentosos en pacientes hematológicos”

Semestre:

2do semestre

Carrera:

Medicina Humana

Materia: microbiología y parasitología.

Enfermedad fúngica invasora por hongos filamentosos en pacientes hematológicos

Introducción:

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). Sin embargo, a pesar del diagnóstico más precoz y del uso de los nuevos antifúngicos la EFI continúa asociándose con una elevada morbimortalidad. 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).

Desarrollo:

Aunque el agente etiológico más frecuente continúa siendo *Aspergillus fumigatus*, el número de especies capaces de causar enfermedad invasora ha aumentado considerablemente. Así, en los últimos años se han incrementado las infecciones por otras especies de *Aspergillus*, como también las causadas por los géneros *Fusarium*, *Scedosporium* y los hongos mucorales. Estas infecciones son más difíciles de diagnosticar y tratar, ya que estos hongos emergentes suelen ser más resistentes a los antifúngicos disponibles, por lo que se asocian con una mayor mortalidad.

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, y la AI en particular, ha continuado siendo un importante problema, particularmente en los pacientes con leucemias agudas mieloblásticas y linfoblásticas (LAM, LAL), en los síndromes mielodisplásicos de alto riesgo (SMD) y en los pacientes sometidos a TPH alogénico (alo-TPH).

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. Sin embargo, la verdadera dimensión del problema puede ser aún mayor, ya que es sabido que los métodos diagnósticos actuales no son suficientemente sensibles para detectar todos los casos de AI/EFI-HF en el huésped inmunodeprimido. En la mayor serie de autopsias (n=1.017) en pacientes con hemopatías malignas del MD Anderson Cáncer 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.

Respecto a las especies de *Aspergillus*, aunque en otros países europeos se ha encontrado un significativo aumento de AI por especies como *A. flavus* o *A. terreus*, en nuestro país la predominante como patógeno en el paciente hematológico sigue siendo *A. fumigatus*.

Los principales factores de riesgo asociados al desarrollo de AI en el paciente hematológico se pueden agrupar en aquellos que dependen del paciente y su situación clínica (factores del huésped), los 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*.

El principal factor de riesgo del huésped es la neutropenia profunda y prolongada. Está bien establecido que 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. Determinadas enfermedades hematológicas (LAM, LAL, SMD, aplasia medular, mieloma múltiple), el estatus de enfermedad avanzada (presentación, enfermedad refractaria al tratamiento, recidiva) y la mayor edad del paciente suponen también mayor riesgo relativo de AI. Algunos factores biológicos, como la hiperglucemia persistente, la acidosis o la malnutrición pueden influir de forma adversa sobre los mecanismos inmunitarios del paciente y aumentar el riesgo de sufrir AI. Un deficiente estado general y la existencia de disfunciones orgánicas (renal y hepática, pulmonar fundamentalmente) favorecen también la presentación de AI. El antecedente de AI es otro factor predisponente bien conocido. 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.

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 AI puede presentarse inicialmente como fiebre aislada. La infección más avanzada puede ocasionar dolor o congestión de los senos paranasales, tos, dolor torácico de características pleuríticas y hemoptisis.

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. Por otra parte, en el curso de la evolución de la API puede producirse cavitación de una o varias lesiones pulmonares y dar lugar a un neumotórax o a una hemoptisis más o menos masiva. 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. Se han definido dos patrones histopatológicos distintos de API según la situación clínica. Así, la API de los pacientes leucémicos con neutropenia se caracteriza por la abundante presencia de hifas angioinvasoras

y extensa necrosis tisular coagulativa (no inflamatoria). En contraste, en la API de los pacientes trasplantados con EICH se observa escasa presencia fúngica e intensa inflamación de carácter neutrofílico. Debido al rápido crecimiento del hongo y a la diseminación hematogena tras la angioinvasión, la infección puede alcanzar el sistema nervioso central, el tracto gastrointestinal y otras localizaciones u órganos (peritoneo, piel, ojo, corazón, vía respiratoria, tracto urinario, suprarrenales, hígado, bazo, tiroides, hueso, oído, ganglio linfático, etcétera).

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.

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.

El diagnóstico de EFI puede obtenerse a partir del aislamiento del organismo, la detección serológica del anticuerpo o antígeno (galactomanano para *Aspergillus*) o la evidencia histopatológica de invasión. En la actualidad la determinación de galactomanano constituye una herramienta útil en el diagnóstico de la AI. 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. En el momento del diagnóstico, la fase precoz de la infección, lo más frecuente es la presencia del

signo del halo, que se corresponde con una zona de edema o hemorragia de baja atenuación alrededor de una masa o nódulo. Más adelante las lesiones se cavitan y toman la apariencia de una semiluna.

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 hongo¹⁰. El empleo de antifúngicos orales no absorbibles (solución de anfotericina B, nistatina, clotrimazol), no parece prevenir el desarrollo de invasión fúngica superficial ni invasora y no se recomienda actualmente. La anfotericina B liposómica intravenosa e inhalada ha mostrado utilidad en la prevención de la AI y API, respectivamente. 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 candidiasis se refiere, no existen evidencias suficientemente relevantes para su empleo sistemático como profilaxis de la AI en enfermos hematológicos. De los estudios y meta análisis realizados con itraconazol puede concluirse que la solución oral de itraconazol, a dosis altas (hasta 2,5mg/kg cada 8h) y tras una dosis de carga reduce la incidencia de EFI, aunque con escasa influencia en la supervivencia y, además, alrededor del 30% de los pacientes no toleran su ingesta.

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. También hay que tener en cuenta factores clínicos, como la afectación del SNC, en cuyo caso debemos emplear agentes con buena penetración en el líquido cefalorraquídeo (voriconazol, posaconazol o anfotericina

B liposómica). La determinación de las concentraciones plasmáticas de los azoles podría ser de ayuda para ajustar la dosis en caso de fracaso terapéutico, dada la correlación existente entre dicha concentración y una respuesta favorable. En casos seleccionados la terapia combinada podría ser una alternativa terapéutica de rescate razonable.

Conclusión:

Como vimos y aprendimos en este tema la enfermedad fúngica invasora (EFI) por hongos filamentosos continúa causando una elevada morbimortalidad en pacientes con enfermedades hematológicas y receptores de trasplante hematopoyético. La disponibilidad de nuevos fármacos y pruebas diagnósticas ha dado lugar a diferentes estrategias terapéuticas (profiláctica, empírica, anticipada y dirigida). La evaluación adecuada del riesgo individual de EFI es crítica para elegir el mejor método profiláctico y terapéutico e incrementar la supervivencia de los pacientes. Entre los antifúngicos disponibles los más usados en el paciente hematológico son el fluconazol, los azoles con espectro para hongos filamentosos (itraconazol, posaconazol y voriconazol), las candinas (anidulafungina, caspofungina y micafungina) y la anfotericina B (en particular, sus formulaciones lipídicas). En este documento se revisan las características de las EFI por hongos filamentosos en pacientes hematológicos, las recomendaciones de prescripción del tratamiento antifúngico y los criterios para la selección de los agentes terapéuticos en las distintas situaciones clínicas.