

Micosis en los pacientes hematológicos

Juan Carlos García Ruiz

Servicio de Hematología, Hospital de Cruces, Barakaldo, Vizcaya, España

Los avances experimentados en la última década en el conocimiento del cáncer en general y en las neoplasias hematológicas en particular han conseguido no solo aumentar de manera significativa la calidad de vida de nuestros pacientes sino que también han producido indiscutibles tasas de curabilidad en algunos tumores. El gran avance obtenido en las medidas de soporte utilizadas en el tratamiento de estos enfermos ha representado, quizá, el mayor de todos ellos.

El desarrollo de nuevos métodos diagnósticos, de potentes antimicrobianos, de un mejorado soporte transfusional o el uso de citoquinas, ha permitido que procedimientos como el trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH), más o menos especulativos hasta hace pocos años, se realicen de manera generalizada y representen el tratamiento base en muchos tumores. Además, también se ha conseguido ampliar el rango de edad "terapéutico" a pacientes de edad avanzada, ya que a día de hoy se realizan TPH autogénicos en pacientes de 70 años o incluso procedimientos alogénicos "no mieloablativos" en pacientes de 60 o más años. Esta ampliación del rango de edad, el aumento de la supervivencia y la generalización de los procedimientos de TPH han producido no solo un aumento exponencial del número de pacientes en grave compromiso de inmunosupresión sino de la profundidad y duración de la misma.

Por todo ello, en los últimos años, estamos asistiendo a la aparición de "nuevos" patógenos o la descripción de distintas y caprichosas formas de presentación de los "antiguos", más conocidos. Si bien las infecciones por bacterias son las identificadas más frecuentemente, éstas, son controladas en la mayoría de las ocasiones. No ocurre lo mismo con las infecciones graves producidas por hongos. Estas últimas han aumentado de manera significativa y por sus inaceptables tasas de morbi-mortalidad representan un problema de primer orden en el tratamiento de pacientes con neoplasias hematológicas. El objetivo de este trabajo es el de establecer a la luz de los conocimientos actuales la situación de este tipo de infecciones en este grupo especial de pacientes.

Incidencia de micosis invasoras y niveles de riesgo

Por múltiples razones, es difícil conocer la frecuencia aproximada de infecciones fúngicas invasoras (IFI) en pacientes con neoplasias hematológicas. La primera de todas ellas es que carecemos de procedimientos diagnósticos útiles y aplicables a las distintas situaciones clínicas. También la frecuencia de algunas micosis varía considerablemente entre los distintos hospitales dependiendo, por ejemplo, si se analizan hospitales generales o centros oncológicos [1]. Del mismo modo, la incidencia de algunas de ellas, como la aspergilosis, varía de año en año, estación en estación y su frecuencia se ve afectada por las condiciones de aislamiento de los pacientes y por los sistemas de ventilación de los distintos hospitales.

La única aproximación a la magnitud del problema nos la aporta el análisis de estudios necrópsicos con las limitaciones que ello conlleva, sobre todo derivadas de la inclusión de pacientes con niveles heterogéneos de riesgo. Bodey et al. en un amplio estudio necrópsico realizado en los años 1980 sobre pacientes fallecidos con cáncer identificó distintos tipos de IFI en el 25% de los pacientes fallecidos con leucemias y en el 12% de los pacientes afectados de linfomas [1]. En un estudio necrópsico desarrollado en nuestro país llevado a cabo entre los años 1986 y 1994, la prevalencia de IFI para el mismo grupo de pacientes fue del 17% [2]. Anaissie y Kilman estiman una incidencia de aspergilosis en pacientes con hemopatías malignas ajustada al riesgo del 1 al 5%, del 5 al 15% y del 15 al 30% en situaciones de bajo, moderado o alto riesgo respectivamente [3].

Si bien en los últimos años hemos asistido a cambios en los factores de riesgo de desarrollo de IFI no todos los pacientes con neoplasias hematológicas presentan el mismo nivel de riesgo. Esta idea se desarrolla en los trabajos de Anaissie y Walsh [3,4] en el que estos autores discriminan grupos con diferente riesgo. Un primer grupo de alto riesgo incluiría pacientes con neutropenia de larga duración, tratamiento prolongado con esteroides, enfermedad de base en recaída o actividad y aspergilosis pulmonar previa. Los ejemplos más representativos de este grupo incluirían enfermos en inducción por leucemias agudas o sometidos a TPH alogénico y con enfermedad injerto contra huésped. Otro grupo de pacientes con moderado o bajo riesgo serían aquellos con su enfermedad en remisión y con posibilidades de conseguir una rápida recuperación de la neutropenia. En este grupo podrían incluirse a pacientes en tratamientos de consolidación por leucemias agudas o sometidos a TPH autólogo (Tabla 1).

Esta discriminación es capaz de estratificar a los pacientes en diferentes niveles de riesgo y como tales deberían ser incluidos tanto en estudios epidemiológicos como de práctica clínica, tanto bajo el punto de vista diagnóstico como terapéutico y de prevención.

Dirección para correspondencia:

Dr. Juan Carlos García Ruiz
Servicio de Hematología
Hospital de Cruces
Barakaldo, Vizcaya, España
Tel.: +34 94 600 6000; X: 2473
Fax: +34 94 600 6076
E-mail: jcgarcia@hcru.osakidetza.net

Tabla 1. Factores de riesgo de micosis invasiva en pacientes neutropénicos en tratamiento por hemopatías malignas (modificada de Walsh y Anaissie).

FACTORES DE RIESGO COMUNES		
Antibióticos de amplio espectro, catéteres, mucositis, esteroides, "oferta ambiental"		
FACTORES AÑADIDOS		
Bajo riesgo (1-5%)*	Riesgo moderado (5-15%)*	Alto riesgo (15-30%)*
TPH autólogo TPH alogénico: - edad < 19 años - LMC- FC Quimioterapia intensiva Esteroides a altas dosis Enfermedad de base en remisión	TPH alogénico: - edad 19-40 años - <i>mismatch</i> - no familiar - obras - otoño TPH autólogo: - Manipulación del injerto - Fludarabina, 2-CDA LMA en inducción	TPH alogénico: - edad >40 años - fallo del implante - no LMC - no flujo laminar (LAF) - verano - EICH y esteroides LMA: - > 55 años - enfermedad en recaída - mal estado general - ARA-C a altas dosis Aspergilosis previa

TPH: trasplante de progenitores hemopoéticos. LMC-FC: leucemia mieloide crónica en fase crónica. *Mismatch*: disparidad en haplotipos HLA. 2-CDA: 2-clorodeoxiadenosina
 LMA: leucemia aguda mieloblástica. LAF: habitaciones de flujo laminar. EICH: enfermedad injerto contra huésped. ARA-C: arabinósido de citarabina.
 *Incidencia estimada de aspergilosis invasora.

Manejo clínico de las distintas variedades de infecciones fúngicas invasoras

La invasión de microorganismos pertenecientes al género *Candida* en la mayor parte de las ocasiones procede de la mucositis gastrointestinal inducida por la quimioterapia, de ello puede deducirse que las formas clínicas más características de infección invasora por *Candida* en pacientes hematológicos sean la candidemia y la candidiasis diseminada crónica, sobre todo en su variedad hepatoesplénica.

La clínica de la candidemia se presenta con fiebre elevada que no responde a antibacterianos y un mayor o menor grado de deterioro clínico. En los últimos años pese a haberse reducido sustancialmente su mortalidad, ésta aun se cifra entre el 42 y el 52% [5] y parece ser independiente del número de episodios de candidemia observados. Según Meunier *et al.* el pronóstico final de la infección no es distinto en pacientes que presentan tan solo un episodio de candidemia de aquéllos en los se producen tres o más [6]. El manejo de catéteres intravasculares en pacientes con candidemia es controvertido pero siempre que sea posible, es aconsejable retirarlo.

La candidiasis diseminada crónica es un síndrome caracterizado por fiebre, hepatomegalia dolorosa, colostasis e imágenes compatibles con abscesos múltiples en el hígado y en el bazo detectados por pruebas de imagen [7]. Generalmente se desarrolla en pacientes recuperados de la neutropenia correspondiente al tratamiento de leucemias agudas y su diagnóstico exige la demostración del microorganismo por histopatología y cultivo de las lesiones. La histología es de mayor rentabilidad que los cultivos ya que éstos habitualmente son estériles. Se asocia a una alta tasa de mortalidad, frecuentemente relacionada con la reactivación de la enfermedad de base.

La especie más frecuentemente implicada en infecciones invasoras ha sido *Candida albicans* aunque en los últimos años se viene observando un incremento de infecciones causadas por especies distintas. Es relevante la aparición de *Candida krusei* y *Candida glabrata*, especies escasamente sensibles al fluconazol y posiblemente seleccionadas por su utilización en regímenes profilácticos [8]. Las candidemias debidas a *Candida parapsilosis* también

están siendo referidas con frecuencia creciente asociadas al manejo de catéteres intravenosos centrales. *Candida dubliniensis*, una nueva especie aislada en pacientes con infección por el VIH también está siendo asociada con candidemias en pacientes con enfermedades hematológicas.

En los últimos años la aspergilosis invasora (AI) también está siendo descrita con importancia creciente. Además de los mencionados con anterioridad la presión selectiva ejercida por el uso de antibacterianos y la "oferta ambiental" de esporas de *Aspergillus*, presentes en ciertos ambientes hospitalarios son factores de riesgo relevantes. En pacientes hematológicos, la neumonía necrosante es la forma de presentación más frecuente. La radiología convencional y otros signos clínicos como disnea, dolor torácico y hemoptisis no suelen evidenciarse hasta los días previos de la recuperación de la neutropenia y radiográficamente pueden observarse desde infiltrados pulmonares solitarios hasta multifocales con tendencia a cavitarse (signo del aire de "disposición semilunar"). Otra forma frecuente de presentación de la AI es la sinusitis invasora fulminante que produce ulceración de los senos paranasales y progresa rápidamente hacia la órbita y el endocráneo. La mortalidad en estos pacientes es próxima al 100%.

En los últimos años la incidencia de la AI pese haber experimentado un significativo ascenso en pacientes sometidos a TPH no se ha modificado sustancialmente su mortalidad, que en la mayoría de los estudios se sitúa superior al 90%. En un estudio retrospectivo realizado entre los años 1987 y 1993 se observó que la incidencia de AI al inicio del estudio fue del 5,7% y del 11,2% al final del mismo. En este estudio también pudo observarse que se presenta más frecuentemente en verano y que adopta una distribución bimodal: una presentación precoz (<40 días del trasplante), generalmente en TPH autólogos y una tardía (>40 días post-trasplante) en TPH alogénicos, probablemente en relación con el uso de esteroides u otros inmunosupresores utilizados para el control de la enfermedad injerto contra huésped [9].

La AI, inexplicablemente, aún produce un bajo índice de sospecha en pacientes inmunocomprometidos. Recientemente en un hospital terciario alemán el 56% de las AI diagnosticadas por necropsias no fueron sospechadas

das antes de producirse la muerte de los pacientes [10]. La frecuente concomitancia de *Aspergillus* con otras infecciones hace también que las actitudes terapéuticas sean equivocadas o diferidas y por tanto se produzca el inevitable final. Por todo ello, en el tratamiento de pacientes con neoplasias hematológicas o TPH es prioritario mantener un elevado índice de sospecha ante esta temible infección.

En el momento actual están siendo descritas una serie creciente de hongos implicados en infecciones diseminadas [11]. Es obligado mencionar a *Trichosporon beigeli* que produce infecciones muy similares a las producidas por *Candida*: fungemia, funguria, neumonía, lesiones cutáneas, oftalmítis y formas hepatoesplénicas tras la recuperación de la granulocitopenia post-quimioterápica. *Fusarium* spp. afecta fundamentalmente la piel y el tejido celular subcutáneo además de producir fungemia, afecciones orgánicas únicas o infecciones diseminadas. Estas infecciones pueden ser diferenciadas de las infecciones producidas por *Aspergillus* por su frecuente presentación como ectima gangrenoso y por la relativa facilidad para ser recuperado de la sangre. *Scedosporium proliferans* en los últimos años está siendo relacionado con infecciones diseminadas en pacientes con hemopatías malignas y también implica a la piel o a los pulmones en el contexto de infecciones diseminadas con frecuentes fungemias. Estas infecciones pueden aparecer en brotes con aparición brusca de shock séptico y de fracaso multiorgánico. Una característica reseñable de este hongo es la resistencia que *in vitro* muestra a todos los antifúngicos conocidos.

Profilaxis antifúngica

Pese a la optimización de las medidas encaminadas a prevenir micosis invasoras como el control del aire y del "medio ambiente" donde se desenvuelven los pacientes, estricta higiene y del uso de múltiples regímenes profilácticos, no se ha conseguido modificar significativamente las elevadas tasas de morbimortalidad que éstas presentan.

Casi todos los antifúngicos conocidos han sido utilizados en distintos regímenes profilácticos, tanto en administración oral como endovenosa o intranasal y ninguno de ellos ha obtenido el suficiente respaldo científico que avale su uso generalizado. La única situación que alcanza un nivel de consenso suficiente es la utilización profiláctica de fluconazol en TPH, fundamentalmente alogénicos [12,13]. Sin embargo, también esta estrategia presenta problemas ya que la utilización de fluconazol no ofrece protección frente a *Aspergillus* y además *C. krusei* y *C. glabrata* son especies resistentes o escasamente sensibles a su uso.

Itraconazol, por el contrario, ha probado su actividad en el tratamiento de infecciones invasoras como aspergilosis, candidiasis, criptococosis y varias micosis endémicas [14]. Es, por tanto, y bajo este punto de vista el agente profiláctico ideal. Hasta ahora, con su presentación en cápsulas, su uso se ha visto limitado por la errática absorción que presenta en pacientes con mucositis inducida por quimioterapia. Esta irregular absorción muy dependiente de la acidez gástrica y por tanto de la comida, en pacientes con una restricción oral muy manifiesta, provoca bajas concentraciones plasmáticas y por tanto una biodisponibilidad subóptima. Esta eventualidad parece haber sido soslayada con su nueva formulación, una solución oral (10% de itraconazol en un 40% de solución de hidroxipropil-β-ciclodextrina) que alcanza adecuadas concentraciones plasmáticas en pacientes neutropénicos con mucositis, es bien tolerada y puede ser administrada independientemente de la comida [15].

Estos hallazgos han sido reproducidos en varios estudios randomizados llevados a cabo en pacientes con neoplasias hematológicas. En ellos, itraconazol en solución oral se mostró, al menos, tan eficaz como anfotericina B tanto en tratamiento empírico [16] como en profilaxis [17] o que fluconazol [18] y significativamente menos tóxico. A idénticas conclusiones se ha llegado al analizar pacientes pediátricos sometidos a trasplante de progenitores hematopoyéticos, la mayoría de ellos en procedimientos alogénicos [19].

Itraconazol no solo parece útil en profilaxis primaria sino que también puede resultar efectivo en profilaxis secundaria en aquellos pacientes que han presentado una micosis invasora, sobre todo aspergilosis, que se ha resuelto y que van a ser sometidos a una nueva situación de riesgo de reactivación como puede ser un trasplante o a una nueva administración de quimioterapia intensiva [20].

Si bien los datos presentes en la literatura son aún escasos e insuficientes para llevarnos a conclusiones definitivas merecen ser evaluados adecuadamente en más estudios prospectivos, sobre todo en pacientes con leucemias agudas en inducción, recaídas, sometidos a trasplante o de edad avanzada con expectativa de neutropenia o inmunosupresión prolongada.

Bibliografía

1. Bodey G, Bueltmann B, Duguid W, *et al.* Fungal infections in cancer patients: a international autopsy survey. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1992; 11: 99-109.
2. Blázquez R, Berenger J, Sánchez-Carrillo C, Alvarez E, Bouza E. Fungal infections found during autopsies: a report from Spain. *Clin Infect Dis* 1995; 20: 479-480.
3. Kilwan EN, Anaissie EJ. *Rev Clin Exp Hematol* 1998; 7: 57.
4. Walsh T, Hiemenz J, Pizzo P. Evolving risk factors for invasive fungal infections-All neutropenic patients are not the same. *Clin Infect Dis* 1994; 18: 793-798.
5. Anaissie E, Rex J, Uzum O, Vartivarian S. Predictors of adverse outcome in cancer patients with candidemia. *Am J Med* 1998; 104: 238-245.
6. Meunier F, Aoun M, Bitar M. Candidemia in immunocompromised patients. *Clin Infect Dis* 1992; 14 (Supl 1): S120-S125.
7. Bladé J, López-Guillermo A, Rozman C, *et al.* Chronic systemic candidiasis in acute leukemia. *Ann Hematol* 1992; 64: 240-244.
8. Wingard J, Merz W, Rinaldi M, Jhonson T, Karp J, Saral R. Increase in *Candida krusei* infections among patients with bone marrow transplantation and neutropenia treated prophylactically with fluconazole. *N Eng J Med* 1991; 325: 1274-1277.
9. Wald A, Leisering W, Van Burik J, Bowden R. Epidemiology of *Aspergillus* infection in a large cohort of patients undergoing bone marrow transplantation. *J Infect Dis* 1997; 175: 1459-1466.
10. Vogeser M, Haas A, Ruckdeschel G. Postmortem analysis of invasive aspergilosis in a tertiary care hospital. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1997; 16: 1-6.
11. García-Ruiz JC, Pontón J. Infecciones fúngicas invasivas en pacientes con hemopatías malignas: una aproximación clínica. *Med Clin (Barc)* 2000; 115: 305-312.
12. Goodman JL, Winston DJ, Greenfield RA, *et al.* A controlled trial of fluconazole to prevent fungal infections in patients undergoing bone marrow transplantation. *N Eng J Med* 1992; 326: 845-851.
13. Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for preventing opportunistic infections among hematopoietic stem cell transplant recipients: recommendations of CDC, the Infection Disease Society of America and the American Society of Blood and Marrow Transplantation. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2000; 49 (RR-10): 1-128. <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr4910a1.htm>.
14. Denning DW, Lee JY, Hostetler JS, *et al.* NIAID Mycoses Study Group multicenter trial of oral itraconazole therapy of invasive aspergilosis. *Am J Med* 1994; 97: 135-144.
15. Prentice AG, Warnock DW, Johnson SA, Taylor PC, Oliver DA. Multiple dose pharmacokinetics of an oral solution of itraconazole in patients receiving chemotherapy for acute myeloid leukemia. *J Antimicrob Chemother* 1995; 36: 657-663.
16. Boogaerts M, Winston DJ, Bow EJ *et al.* Intravenous and oral itraconazole versus intravenous amphotericin B deoxycholate as empirical antifungal therapy for persistent fever in neutropenic patients with cancer who are receiving broad-spectrum antibacterial therapy. *Ann Intern Med* 2001; 135: 412-422.
17. Harousseau JL, Dekker AW, Stamatoullas-Bastard A, *et al.* Itraconazole oral solution for primary prophylaxis of fungal infections in patients with hematological malignancy and profound neutropenia: a randomized, double-blind, double-placebo, multicenter trial comparing itraconazole and amphotericin B. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44: 1887-1893.
18. Morgenstern GR, Prentice AG, Prentice HG, Ropner JE, Schey SA, Warnock DW. A randomized controlled trial of itraconazole versus fluconazole for the prevention of fungal infections in patients with hematological malignancies. *Br J Haematol* 1999; 105: 901-911.
19. Foot AB, Veys PA, Gibson BE. Itraconazole oral solution as antifungal prophylaxis in children undergoing stem cell transplantation or intensive chemotherapy for haematological disorders. *Bone Marrow Transplant* 1999; 24: 1089-1093.
20. García-Ruiz JC, Alvarez C, Floristán F, *et al.* Aspergilosis broncopulmonar invasiva tratada con itraconazol en una paciente con leucemia aguda. *Sangre* 1993; 38: 399-402.