



Infección fúngica invasora en pacientes inmunodeficientes

Juan Carlos García-Ruiz¹, Elena Amutio¹ y José Pontón²

¹Servicio de Hematología, Hospital de Cruces, Barakaldo, Bizkaia; ²Departamento de Inmunología, Microbiología y Parasitología, Facultad de Medicina y Odontología, Universidad del País Vasco, Leioa, Bizkaia

Resumen

En la actualidad el concepto de "pacientes inmunodeficientes" no puede ser aplicado exclusivamente a los grupos clásicos de pacientes con cáncer, infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) o sometidos a trasplantes. El tratamiento citotóxico de enfermedades mucho más comunes como el asma, la enfermedad inflamatoria intestinal o la artritis reumatoide ha hecho que el universo de pacientes con distintos niveles de "compromiso inmunológico" haya aumentado exponencialmente. La generalización de los procedimientos de trasplante, incluso en edades avanzadas de la vida, la mayor supervivencia de los pacientes con cáncer y la disminución de la carga viral en infectados por el VIH ha conseguido también que estas situaciones de inmunodeficiencia se mantengan durante prolongados espacios de tiempo. Las infecciones fúngicas invasoras (IFIs) están experimentando un aumento de prevalencia en estos pacientes y en cada grupo presentan peculiaridades que han de ser reconocidas para ser enfocadas adecuadamente. Si bien en los últimos años hemos asistido a avances, tanto bajo el punto de vista diagnóstico como terapéutico, las IFIs continúan presentando unas inaceptables tasas de morbi-mortalidad. Son producidas casi de manera universal por *Candida* spp. o *Aspergillus* spp. Sin embargo, están siendo identificados cada vez con más frecuencia otros hongos que requieren un conocimiento y enfoque clínico individualizado. El objetivo de este trabajo es abordar ambas cuestiones analizando los tres grupos más numerosos de pacientes inmunodeficientes: los pacientes con infección por el VIH, los sometidos a trasplantes de órganos sólidos y los pacientes con cáncer, especialmente los afectos de neoplasias hematológicas o sometidos a trasplantes de progenitores hemopoéticos.

Palabras clave

Infecciones fúngicas invasoras, Pacientes inmunodeficientes, Cáncer, Neoplasias hematológicas, Trasplante

Invasive fungal infection in immunocompromised patients

Summary

At present, the concept of immunocompromised patient cannot be applied exclusively to the classic groups of cancer, HIV-infected or transplanted patients. The cytotoxic treatment of patients with much more common conditions such as asthma, inflammatory bowel disease or rheumatoid arthritis has produced an exponential increase in the universe of patients with different degrees of immunological commitment. The generalization of transplantation procedures, even in advanced ages of life, the prolonged survival of patients with cancer and the decrease of the viral load in HIV-infected patients have resulted in long-term immunosuppressions. The prevalence of invasive fungal infections (IFIs) is increasing in immunocompromised patients but each group of immunocompromised patients present peculiarities that must be recognized to be addressed appropriately. Despite the recent advances in the diagnosis and treatment of IFIs, they still present unacceptable morbidity and mortality rates. Although IFIs are commonly caused by *Candida* spp. or *Aspergillus* spp., a variety of fungi are emerging as agents of IFIs. These emerging fungi require an individualized basic and clinical study. The aim of this work is to review the IFIs caused by common and emerging fungi in the three more numerous groups of immunocompromised patients: HIV-infected patients, solid organ transplant recipients and cancer patients, especially those with hematological malignancies or hematopoietic stem-cell transplantation.

Key words

Invasive fungal infections, Immunocompromised patients, Cancer, Hematological malignancies, Transplantation

Dirección para correspondencia:

Dr. J.C. García-Ruiz
Servicio de Hematología
Hospital de Cruces
Plaza de Cruces s/n, 48903 Barakaldo, Bizkaia
Tel.: + 34 94 600 60 00, Ext. 2473 / 6298
Fax: + 34 94 490 18 22
Correo electrónico: jcgarcia@hcru.osakidetza.net

En la actualidad el concepto de “pacientes inmunodeficientes” no puede ser aplicado exclusivamente a los grupos clásicos de pacientes con cáncer o infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana. El tratamiento con fármacos citotóxicos (metotrexato, ciclosporina...) o con anticuerpos monoclonales de enfermedades mucho más comunes como el asma, la enfermedad inflamatoria intestinal, la artritis reumatoide u otras enfermedades del colágeno ha hecho que el universo de pacientes con distintos niveles de “compromiso inmunológico” haya aumentado exponencialmente. No solamente el número de pacientes inmunodeficientes ha aumentado sino que también lo ha hecho el nivel de inmunosupresión alcanzado. La generalización de los procedimientos de trasplante, incluso en edades avanzadas de la vida, la mayor supervivencia de los pacientes que los facultan para recibir mayores y repetidas dosis de tratamientos son algunas de las razones que sustentan esa idea. El concepto de inmunosupresión, al menos de manera superficial, puede ser definido como la facilidad o la predisposición de adquirir infecciones que habitualmente no se presentarían en personas con un sistema inmunológico competente. Dentro de estas infecciones oportunistas las producidas por bacterias, salvo en contadas ocasiones, son manejadas con éxito. No ocurre lo mismo con las infecciones producidas por virus y hongos. Las infecciones fúngicas invasoras (IFIs) están experimentando un aumento de su prevalencia y continúan presentando inaceptables tasas de morbi-mortalidad. Si bien en los últimos años hemos asistido a avances, tanto bajo el punto de vista diagnóstico como terapéutico, estamos aún lejos de encontrarnos en situaciones superponibles a la que nos encontramos en el control de las infecciones bacterianas. Las IFIs continúan siendo producidas casi de manera universal por *Candida* spp. o *Aspergillus* spp. No obstante estas infecciones tienen sus peculiaridades en cada grupo de pacientes inmunodeficientes que han de ser reconocidas y enfocadas convenientemente. De la misma manera están siendo identificados cada vez con más frecuencia hongos distintos que requieren un conocimiento y enfoque clínico individualizado. El objetivo de este trabajo es abordar estas cuestiones analizando los tres grupos más numerosos de pacientes inmunodeficientes, a decir, los pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), los sometidos a trasplantes de órganos sólidos y los pacientes con cáncer, con especial énfasis en aquellos afectados de neoplasias hematológicas o sometidos a trasplantes de progenitores hemopoyéticos.

¿Cómo se producen las IFIs?: epidemiología y patogenia

Candida spp. son microorganismos comensales ubicuos del hombre y de muchos animales de sangre caliente que residen principalmente en el tracto gastrointestinal pero que también pueden estar presentes en la uretra, la vagina, la piel, las uñas o el entorno humano: han sido identificados en el suelo, en el aire y en el agua, tanto dulce como salada, en fomites como la ropa y en objetos manipulados. Cuando las defensas naturales del huésped están debilitadas, de manera local o sistémica, *Candida* puede adquirir la capacidad de desarrollar infecciones en cualquier localización en la que se halle. *Candida* desarrolla la patogenicidad utilizando una serie de factores de virulencia que la facultan para producir infecciones. Han sido descritos varios, fundamentalmente en *C. albicans*, entre los que puede destacarse la capacidad de cambiar morfológicamente bajo ciertas circunstancias de estrés facilitando su adaptación a los microambientes donde

asienta. Estos cambios comportan la formación de estructuras tubulares, hifas o pseudomicelios, dotadas de una mayor capacidad adhesiva que facilitan la invasión. También, al menos *Candida albicans*, tiene la capacidad de crecer y dividirse siguiendo las señales derivadas del contacto con la topografía donde asientan. Esta capacidad de crecimiento siguiendo la “orografía” de las superficies celulares es el denominado movimiento tigmotrópico. La formación de hifas y el movimiento tigmotrópico probablemente sean los responsables de la traslocación mucosa en el tracto gastrointestinal de *Candida* con su ulterior acceso a la circulación sanguínea y consiguiente siembra fungémica, fundamentalmente al hígado por la circulación portal (Figura 1). Esta situación se produciría en situaciones de pérdida de la solución de continuidad en la superficie mucosa intestinal por quimioterapia, cirugía o déficit estructurales propios de la edad avanzada facilitado todo ello, por una respuesta inmune deficiente por neutropenia, déficit de inmunidad celular o malnutrición y probablemente en una situación de “ventaja ecológica” por sobrecrecimiento local por el uso de antibacterianos o antiviricos. Según esta hipótesis patogénica puede deducirse que la forma clínica más frecuente de infección invasora por *Candida* es la candidemia de origen endógeno en grupos globales de pacientes inmunodeficientes. No obstante, *Candida* también coloniza la piel y los fómites. Han sido descritas infecciones invasoras de claro origen exógeno, casi siempre nosocomial, procedentes de la manipulación de catéteres, dispositivos intravasculares, hiperalimentación o de la piel, colonizada en el momento de su inserción.

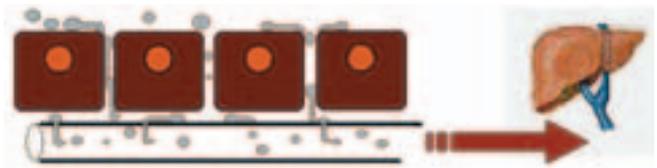


Figura 1. Movimiento tigmotrópico y formación de hifas por *C. albicans*. Acceso al árbol vascular submucoso y a la circulación entérica.

Aspergillus spp., tanto en pacientes inmunocompetentes como inmunosuprimidos, pueden producir tres tipos de enfermedades en clínica humana: reacciones de hipersensibilidad como asma o alveolitis alérgica, síndromes de colonización de cavidades pulmonares preformadas con el desarrollo de micetomas o “bolas fúngicas” o aspergilosis invasoras, casi exclusivas de los pacientes inmunodeficientes. En este grupo de pacientes *Aspergillus* spp. están dotados de mayor patogenicidad intrínseca que *Candida*. Se encuentran muy extendidos en el medio ambiente ya que son habitantes comunes del suelo, del polvo y de materiales en descomposición. Han sido descritas infecciones nosocomiales extensas en áreas de pacientes susceptibles, como pacientes neutropénicos o quirúrgicos, en relación con obras de construcción o de remodelación de hospitales y está claramente establecido que las infecciones se originan por la inhalación de conidios de este microorganismo. La presencia de circunstancias locales favorecedoras facilita su anidamiento. Para su posterior diseminación necesita un huésped susceptible y ésta se produce fundamentalmente por angioinvasividad dado el especial tropismo vascular que estos hongos manifiestan produciendo necrosis tisular, hemorragia y posterior paso al torrente circulatorio [20]. El pequeño tamaño (< 5 µm) y las propiedades aerodinámicas de los conidios de *Aspergillus fumigatus* capacitan a este microorganismo para alcanzar las regiones más distales de los pulmones y producir neumonía necro-

tizante. Esta especie es la más ampliamente identificada en infecciones de pacientes inmunodeficientes. Por estas razones, podemos deducir que las presentaciones clínicas más frecuentes de las infecciones producidas por *Aspergillus* en estos pacientes son las rinosinusales y las pulmonares, generalmente en forma de infecciones necrotizantes, más o menos sintomáticas, que posteriormente se diseminan, por continuidad o por vía hematogena al sistema nervioso central o a distancia definiendo cuadros de infecciones sistémicas.

Cryptococcus neoformans es una levadura protegida por una cápsula polisacárida, de distribución mundial e identificada preferentemente en el suelo y en los excrementos de las aves, fundamentalmente palomas, que utiliza como fuente de nitrógeno. La infección se produce por la inhalación de las levaduras presentes en el medio ambiente que han perdido la cápsula que, por su pequeño tamaño (< 3 μm), alcanzan con facilidad los alvéolos pulmonares. Una digestión insuficiente de las mismas por los macrófagos alveolares o un déficit en la respuesta inmune celular, hace que se disemine primero a los ganglios linfáticos locales y posteriormente a los ojos o al sistema nervioso central, produciendo cuadros de neumonía, corioretinitis, meningitis o meningoencefalitis que caracterizan este tipo de infección.

Infecciones fúngicas en pacientes con infección por el VIH

El riesgo de desarrollo de infecciones fúngicas graves en pacientes con infección por el VIH depende fundamentalmente de cuatro factores: del grado de deterioro de la inmunidad celular, del riesgo de exposición, del uso de tratamientos antifúngicos previos y de la neutropenia que se presenta en algunos casos (inducida por fármacos mielotóxicos, supresión directa de la mielopoyesis por el VIH o por infiltración de la médula ósea por patógenos oportunistas o células neoplásicas) [22].

La criptococosis diseminada afecta del 5 al 10% de la población de pacientes con enfermedad avanzada por VIH representando para algunos autores la IFI más frecuente en este grupo de pacientes [22]. En el momento de la infección el número de linfocitos CD4+ es generalmente inferior a 50 /mm³ [22]. La meningitis subaguda o la meningoencefalitis es la presentación clínica más común. La clínica inicial es muy inespecífica: dos o tres semanas de malestar general, dolor de cabeza, fiebre y molestias respiratorias por la infección pulmonar concomitante. Son raros los signos meníngeos. Si esta infección no es sospechada, el cuadro clínico progresa hacia la letargia con alteraciones visuales, el déficit cognitivo, la obnubilación y el coma. La radiografía de tórax puede mostrar infiltrados alveolares, intersticiales o imágenes nodulares. La tomografía computarizada y la resonancia magnética cerebrales suelen ser normales o presentar hallazgos inespecíficos como dilatación ventricular y/o atrofia cortical [32]. Es útil llevar a cabo pruebas de imagen para descartar la presencia de criptocomas que, aunque inusuales, contraindicarían la realización de una punción lumbar, la cual puede mostrar una fórmula normal que no excluye el diagnóstico. Del 95 al 99% de los pacientes con meningitis criptocócica tienen positiva la prueba del antígeno de criptococo en suero o LCR. Un resultado negativo excluye esencialmente el diagnóstico de criptocosis en pacientes infectados por el VIH. El tratamiento es secuencial y pasa por la utilización de anfotericina B durante dos semanas asociada o no a flucitosina, seguida por ocho semanas de fluconazol oral (400 mg/d) y profilaxis secundaria con flu-

conazol (200 mg/d) o itraconazol durante al menos seis a doce meses o durante tiempo prolongado. El tratamiento también incluye el control de la presión intracraneal; en algunas ocasiones puede ser necesaria la realización de repetidas punciones lumbares o incluso la colocación de drenaje lumbar o *shunt* ventricular.

Antes de la terapia antirretroviral de alta eficacia y de la profilaxis con cotrimoxazol, las neumonías por *Pneumocystis jiroveci* afectaban a más del 50% de los pacientes con VIH [26]. Desde el desarrollo de estos procedimientos, la incidencia de este tipo de infecciones ha disminuido drásticamente. No obstante, nos encontramos lejos de solucionar el problema ya que esta infección puede representar el debut clínico de la infección por VIH en una persona desconocedora de su situación o desarrollarse en individuos de inadecuado cumplimiento terapéutico. La identificación de *P. jiroveci* en el material biológico infectado como esputo inducido, lavado broncoalveolar o biopsia transbronquial obtienen altos rendimientos diagnósticos, generalmente superiores al 80% [29]. El tratamiento se basa en la administración durante tres semanas de cotrimoxazol. La supervivencia ha mejorado sustancialmente en los últimos años ya que se aproxima al 90% [26]. Habrá que realizar un planteamiento profiláctico con cotrimoxazol en pacientes con un número de CD4 bajo (< 200/mm³), episodio previo de neumonía o existencia de criterios de sida. Si la cifra de leucocitos se recupera por encima de esa cifra y especialmente si la carga viral es indetectable se puede considerar su retirada desde los tres hasta los seis meses.

La candidosis mucosa (orofaríngea, vaginal y esofágica) ha disminuido significativamente desde el uso de la terapia antirretroviral de alta eficacia. *C. albicans* sigue siendo la especie más identificada, aunque *Candida glabrata*, *Candida krusei*, *Candida parapsilosis*, *Candida tropicalis* y *Candida dubliniensis* son reconocidas cada vez con mayor frecuencia, fundamentalmente en pacientes en estadios avanzados de la enfermedad que han sido sometidos a tratamientos crónicos con azoles (la candidosis vaginal puede desarrollarse independientemente del número de CD4+, la oral puede presentarse con menos de 300 CD4+/mm³ y la esofágica con menos de 100 CD4+/mm³) [22]. Un cambio observado en los últimos años es la cada vez más frecuente aparición de candidosis orofaríngeas refractarias que son definidas como aquellas candidosis que no responden al tratamiento con fluconazol (200 mg/d), itraconazol (200 mg dos veces al día), solución oral con anfotericina (500 mg cuatro veces al día) o anfotericina B sistémica (1 mg/kg/d). Estas situaciones requieren el uso de dosis elevadas de fluconazol (400 - 800 mg una o dos veces al día), solución oral de itraconazol vehiculizado en ciclodextrina, anfotericina B, voriconazol o caspofungina. La candidosis sistémica es rara en esta población de pacientes. El diagnóstico de laboratorio se realiza habitualmente por cultivo y serología [17,19]. Los casos de candidemia observados se asocian a estados de neutropenia asociada o no al uso de drogas citotóxicas, el uso de catéteres endovenosos o alimentación parenteral. Su enfoque clínico y tratamiento se ha de considerar como en un paciente no VIH.

La aspergilosis invasora es un problema creciente en pacientes con infección por VIH. Aunque los factores clásicos de riesgo suelen estar presentes (neutropenia, esteroides...) a menudo no es así. Como en otros grupos de pacientes inmunodeficientes *A. fumigatus* es la especie más frecuentemente identificada. Las formas de presentación clínica más frecuentes son la pulmonar y la del sistema nervioso central. La pulmonar habitualmente se presenta como una cavidad generalmente en lóbulos supe-

riores similar a las observadas en las infecciones tuberculosas. La traqueobronquitis ulcerativa y la bronquitis obstructiva también son formas relativamente frecuentes de presentación.

En pacientes procedentes de determinadas áreas del mundo deben considerarse en el diagnóstico diferencial las micosis endémicas, principalmente histoplasmosis (Ohio, Valle del Mississippi, África y Latinoamérica), coccidioidomicosis (suroeste de EE.UU., Norte de Méjico, América Central y Sudamérica), paracoccidioidomicosis (América Central y Sudamérica), blastomicosis (medio oeste y sudeste de EE.UU.) y peniciliosis por *Penicillium marneffei* (sudeste de Asia y sur de China). La descripción de las distintas variedades trasciende el objetivo de esta monografía.

Infecciones fúngicas en pacientes con trasplantes de órganos sólidos

El riesgo de desarrollo de IFIs en los receptores de trasplante de órganos sólidos depende de la interacción entre tres factores: exposición, grado de inmunosupresión y la presencia de alteraciones anatómicas secundarias al procedimiento quirúrgico que comprometan la integridad de las superficies mucocutáneas [20]. Como en otros grupos de pacientes las infecciones por *Candida* y *Aspergillus* spp. son las responsables de la gran mayoría de las IFIs (Tabla 1). Sin embargo, otros hongos filamentosos como *Fusarium* spp., *Scedosporium prolificans*, mucorales u hongos dematiáceos como *Exophiala* spp. están siendo implicados cada vez con más frecuencia en infecciones invasoras en este grupo de pacientes. La peculiaridad de cada procedimiento inducirá una epidemiología distinta. En aquellos en los que la inmunosupresión inducida sea más intensa, con déficit numéricos de células fagocíticas o

desequilibrios en la respuesta de linfocitos T, primarán las infecciones por *Aspergillus* spp. u otros hongos similares. En cambio en aquellos trasplantes en los que las técnicas quirúrgicas alteren fundamentalmente la integridad cutáneo-mucosa, como en el trasplante de hígado o intestino, las infecciones por *Candida* spp. serán más prevalentes. Por las peculiaridades de cada tipo de trasplante se comentará individualizadamente cada procedimiento.

Trasplante de hígado. Ha sido referida una tasa de incidencia de IFI del 5 al 42%, de las cuales las producidas por *Candida* representan alrededor de las dos terceras partes [27]. La incidencia de candidosis invasora está relacionada directamente con la técnica quirúrgica: el tiempo prolongado de intervención, el tiempo de isquemia del injerto, la complejidad, los requerimientos transfusionales, el tipo de anastomosis biliar, retransplante o las complicaciones hemorrágicas contribuyen a una mayor tasa de infección invasora. En los últimos años la mejora de las técnicas quirúrgicas ha conseguido disminuir significativamente la tasa de incidencia. Como en los pacientes hematológicos se ha observado un aumento de aislamientos de especies distintas a *C. albicans*, las formas clínicas de presentación más frecuentes son abscesos intraabdominales, infecciones profundas, peritonitis o fungemia. La mayoría de las infecciones se producen dentro del primer mes del trasplante [20]. La aspergilosis invasora ha sido documentada entre el 1 y el 8% de los trasplantes ortotópicos de hígado [27] y generalmente ocurre entre los tres primeros meses post-trasplante. En nuestro país se le atribuye una tasa de incidencia del 2,7% [8]. La disfunción hepática o la renal que requiere diálisis y la hepatitis fulminante como indicación del procedimiento parecen asociarse a una alta tasa de infección invasiva por *Aspergillus*. También, como en el trasplante de progenitores hemopoietí-

Tabla 1. Incidencia, características clínicas y factores de riesgo de IFIs en pacientes sometidos a trasplantes de órganos sólidos.

Hongos	Incidencia	Formas clínicas	T°	Factores de riesgo
Trasplante hepático	<i>Candida</i> spp.	Abscesos intra-abdominales	1 mes	Tiempo de intervención
		Peritonitis		Complejidad
		Fungemia		Politransfusión
				Retrasplante
				Disfunción hepática
				Disfunción renal (diálisis)
				Hepatitis fulminante
				Infección CMV
				Immunosupresión
				Tacrolimus
Trasplante renal	<i>Candida</i> spp.	Tracto genitourinario	9 meses	Diabetes
				T° de diálisis pre-trasplante
				Rechazo
				Tacrolimus
Trasplante cardíaco	<i>Aspergillus</i> spp.	Pulmón	3 meses	Reintervención
		Anastomosis		Enfermedad CMV
				Hemodiálisis post-trasplante
				Aspergilosis previa
Trasplante pulmonar	<i>Aspergillus</i> spp.	Traqueobronquitis	3-6 meses	50% *
				3% **
	<i>Candida</i> spp.	Infecciones localmente invasivas		
	<i>Pneumocystis jiroveci</i>	Neumonía		

Sobre IFIs globales. ** Sobre trasplantes. T°: tiempo post-trasplante
SNC: sistema nervioso central, CMV: citomegalovirus

cos, la infección por citomegalovirus se asocia a un incremento significativo de la tasa de infecciones invasoras por *Aspergillus*. Las presentaciones clínicas más frecuentes incluyen la participación pulmonar en el 90% de los casos y del sistema nervioso central concomitante entre el 10 y el 50%. El patrón de la primera es en forma de infiltrados, nódulos o en el contexto de formas diseminadas. La clínica de la afectación del SNC incluye alteraciones inespecíficas del estado mental y convulsiones entre otros. Los déficits focales y el meningismo son más inusuales. La tasa de mortalidad es del 83%, y superior si existe participación del SNC. Infecciones por *C. neoformans* han sido reconocidas entre el 0,3 - 2% de los trasplantes de hígado y parece presentar una mayor incidencia en pacientes sometidos a tratamiento con tacrolimus [26]. Es frecuente que esta infección se presente tardíamente, en torno al año del trasplante (aproximadamente nueve meses). Su presentación clínica, diagnóstico y enfoque terapéutico no difieren sustancialmente de las que se observan en otro tipo de trasplantes o grupos de pacientes inmunodeficientes. Fundamentalmente se presenta como infecciones del sistema nervioso central con participación pulmonar (nodular) o de la piel [20]. Parece que este tipo de infección presenta una tasa cruda de mortalidad inferior a la observada en los pacientes con cáncer [26].

Trasplante renal. La gran mayoría de IFIs que se producen en este procedimiento son las debidas a *Candida* spp., principalmente limitadas al tracto genitourinario siendo raras las formas diseminadas (< 5%) [27]. La presencia de diabetes, tiempo prolongado de diálisis antes del trasplante, rechazo y la inmunosupresión con tacrolimus han sido asociadas a un mayor riesgo de IFI por *Candida* spp. en estos pacientes [1]. La aspergilosis es muy infrecuente.

Trasplante cardíaco. En este caso, las infecciones por *Aspergillus* spp. son las descritas con mayor frecuencia. En nuestro país la tasa de incidencia descrita por el grupo GESITRA es del 2,3% [8]. Estas infecciones se desarrollan más frecuentemente entre los primeros tres meses del trasplante. Recientemente han sido descritos los factores de riesgo para aspergilosis invasora en los receptores de este tipo de trasplante que esencialmente son: reintervención, enfermedad por citomegalovirus, hemodiálisis postrasplante y aspergilosis previa [12].

Trasplante pulmonar. Aproximadamente la mitad de las IFIs en este tipo de trasplante son producidas por *Aspergillus* spp. En nuestro país la tasa de incidencia descrita por el grupo GESITRA es del 3% [8]. Las formas clínicas de presentación no difieren de otros grupos de pacientes aunque la traqueobronquitis es una entidad que se presenta exclusivamente en este grupo de enfermos. Se caracteriza por la presencia endobronquial desde lesiones inflamatorias inespecíficas hasta pseudomembranas con el desarrollo posterior de úlceras. Esta situación puede progresar a una infección localmente invasiva o afectar las anastomosis produciendo fístulas broncopleurales. Estas zonas desvascularizadas son muy susceptibles a la infección por *Aspergillus*. La mayoría de estas infecciones se producen entre los tres y seis meses post-trasplante. También *Candida* es responsable de altos niveles de colonización y de infecciones localmente invasivas en estos pacientes si bien las infecciones diseminadas son infrecuentes. Las infecciones por *P. jiroveci* han de ser consideradas también en este grupo de pacientes ya que han sido referidas altas tasas de incidencia en pacientes no adecuadamente sometidos a profilaxis con cotrimoxazol [26].

Otros hongos. La mayoría de la infecciones producidas por hongos filamentosos distintos a *Aspergillus* spp. en pacientes con trasplantes de órganos sólidos son producidas por hongos dematiáceos como *Exophiala* spp. y menos frecuentemente por hongos hialinos como *Fusarium* spp. o *S. prolificans*. La presentación clínica preferente de estas infecciones es con afectación de la piel y de los tejidos blandos con frecuente afectación del sistema nervioso central, variable participación pulmonar y fungemia [28]. Generalmente se les atribuye mal pronóstico a las formas diseminadas o con participación del sistema nervioso central. Las infecciones producidas por zygomicetos (*Rhizopus* spp., mucorales, *Absidia* spp.) se presentan como habitualmente en otros grupos de pacientes siendo las formas rinocerebrales las observadas más frecuentemente. Además de los factores de riesgo clásicos, en este último grupo de pacientes hay que añadir la diabetes, la acidosis, el tratamiento con dexferoxamina y los síndromes de acumulación de hierro o aluminio. Por supuesto, en determinadas áreas del mundo deben considerarse las micosis endémicas.

Infecciones fúngicas en pacientes con cáncer

Hablar de IFIs y cáncer es hablar de neoplasias hematológicas. Es este grupo de pacientes el que, con diferencia, reúne el mayor número de casos de IFI por razones obvias. En estos enfermos concurren contemporáneamente muchos de los factores de riesgo ya comentados: la neutropenia prolongada (quimioterapia, invasión de la médula ósea por células neoplásicas...), el déficit de función fagocítica (quimioterapia), el déficit de inmunidad celular (uso de esteroides o análogos de las purinas, manipulación del injerto hemopoyético en programas de trasplante, irradiación corporal total...), la rotura de barreras cutáneomucosas (catéteres, mucositis...), el uso de antibacterianos de amplio espectro o de profilaxis antifúngica o antiviral son algunos de ellos [5]. Recientemente este grupo de pacientes ha sido estratificado, atendiendo a distintos factores de riesgo para así llevar a cabo estrategias de profilaxis y tratamiento más dirigidas [10,18]. No obstante, la descripción de las peculiaridades de este tipo de infecciones en este grupo de pacientes, puede extenderse a otros pacientes con cáncer sobre los que pueden aplicarse todas sus consideraciones. Como en otros grupos, las infecciones producidas por *Candida* spp. y *Aspergillus* spp. continúan siendo las más prevalentes pero es obligado comentar que en éste son cada vez más frecuentes las infecciones producidas por hongos más inusuales como *Fusarium* spp., *Trichosporon* spp. y *Scedosporium* spp. entre otros. Con interés eminentemente práctico pasamos a describir sindrónicamente los distintos cuadros clínicos.

Fungemia. *Candida* spp. es el hongo identificado en sangre con más frecuencia. El origen de la candidemia, como ya se ha comentado con anterioridad, es fundamentalmente endógeno, procedente de la colonización intestinal y del daño mucoso producido por la quimioterapia antineoplásica. Este origen predominante ha quedado definitivamente establecido tras estudios de tipificación molecular [13]. Se le atribuye una tasa de mortalidad del 39% en pacientes con cáncer, mortalidad que aumenta si se analiza a pacientes con edad avanzada, de aislamientos distintos a *C. albicans* o si se producen en el contexto del trasplante alogénico [7,34]. Aunque tradicionalmente la especie más frecuentemente implicada en infecciones invasoras ha sido *C. albicans*, en los últimos años se viene observando un incremento de infecciones causadas por

especies distintas como *C. krusei* y *C. glabrata*, especies intrínsecamente resistentes al fluconazol y posiblemente seleccionadas por la utilización de este antifúngico en regímenes profilácticos [36, 37]. Las candidemias debidas a *C. parapsilosis* también están siendo referidas asociadas al manejo de catéteres intravenosos centrales y en las que la resolución de la fungemia pasa por el tratamiento antifúngico sistémico y la retirada del catéter. El diagnóstico de laboratorio se realiza habitualmente por cultivo y serología [17,19].

Trichosporon spp. son levaduras que también pueden ser recuperadas de la sangre en pacientes con leucemias. Son responsables fundamentalmente de infecciones asociadas a catéteres aunque también diseminadas, superponibles a las producidas por *Candida* spp., si bien puede diferenciarse de ellas en la mayor participación cutánea y pulmonar en la tricosporonosis. Además de los factores de riesgo clásicos se ha descrito una mayor incidencia de esta infección en pacientes sometidos a profilaxis con quinolonas e itraconazol [4]. Otra peculiaridad de este tipo de infección es que se muestra resistente al uso de anfotericina B, siendo los azoles más apropiados en su tratamiento, concretamente el voriconazol asociados a citoquinas (G-CSF) [25]. También puede resultar de ayuda en el diagnóstico de las formas diseminadas la positividad de la prueba de látex del antígeno criptocócico con el que muestra reacción cruzada.

Hongos hialinos como *Fusarium* spp. y *Scedosporium* spp. también pueden producir fungemias. *Fusarium* spp. produce infecciones diseminadas con casi constante participación cutánea en forma de lesiones nodulares tipo ectima gangrenoso. Como *Aspergillus* es altamente angioinvasivo, pero se diferencia de él en que es relativamente fácil identificarlo en la sangre por su facilidad para liberar conidios a la misma [4]. También se han descrito infecciones asociadas a catéteres. Es altamente resistente al uso de anfotericina B y por ello actualmente se recomienda el uso de los nuevos antifúngicos, especialmente voriconazol y citoquinas en el tratamiento de esta infección [4]. *Scedosporium* spp. ha provocado infecciones letales en pacientes hematológicos y sometidos a trasplante de progenitores hemopoyéticos [30]. Como en las aspergilosis es característica su presentación neumónica y como *Fusarium* su relativa facilidad de ser recuperado de la sangre. Sobre *Scedosporium* pueden establecerse las mismas recomendaciones terapéuticas que sobre *Fusarium*.

Sinusitis. *Aspergillus* spp., especialmente *Aspergillus flavus*, son los que producen infecciones en esta localización con más frecuencia, aunque los zigomicetos como *Rhizopus* spp. son también responsables de infecciones graves. Clínicamente se manifiesta con tumefacción, dolor ocular, proptosis y oftalmoplejia y exige un tratamiento medicoquirúrgico enérgico y precoz. La forma rino-orbitocerebral es la mucormicosis de presentación más frecuente y se caracteriza por la aparición de costras negruzcas en las fosas nasales en el transcurso de un cuadro de infección nasosinusal en principio inespecífico. En muy pocos días la infección progresa hacia el paladar duro, la órbita y el endocráneo. El diagnóstico de la mucormicosis se realiza gracias al mantenimiento de un elevado índice de sospecha y se establece por el examen biopsico de las lesiones necesitándose su posterior identificación por cultivo. El análisis de los exudados, secreciones o frotis rara vez es positivo [16]. La corrección de la neutropenia, la resección quirúrgica de las lesiones y el tratamiento antifúngico enérgico son necesarios para la curación de la infección. La limpieza quirúrgica diferida (> 12 días desde el co-

mienzo de los primeros síntomas) se asocia a mal pronóstico en la totalidad de los casos [38].

Neumonía. Es variable la expresividad radiográfica que muestran las infecciones por *Aspergillus*, con mucho la neumonía fúngica más frecuente en este grupo de pacientes. Probablemente esta variabilidad venga derivada de la propia capacidad inmunológica de los pacientes (mayor grado o duración de la neutropenia), de la existencia de alteraciones pulmonares preexistentes o de mayor o menor cantidad de inóculo inhalado. No obstante, puede afirmarse que habitualmente la presencia de infiltrados pulmonares es más evidente cuando los pacientes están recuperando su respuesta granulocitaria siendo entonces cuando más sintomáticos se vuelven con disnea importante y hemoptisis. Probablemente en estos momentos nos encontremos ya en estados avanzados de la infección de los que difícilmente podemos recuperar a nuestros enfermos. De ahí que la tomografía axial computarizada (Figura 2) [3], la detección de galactomanano [11,33] y de glucano [14,15] se presenten como instrumentos muy útiles para establecer precozmente la sospecha de esta infección, verdadero punto clave en el éxito del tratamiento. Pese a ello, en la actualidad las infecciones graves por *Aspergillus* continúan siendo la causa más frecuente de mortalidad infecciosa en el trasplante de progenitores hemopoyéticos. Otros hongos que también producen neumonías en estos pacientes son zigomicetos, *Trichosporon* y *Fusarium* entre otros y, como ya se ha comentado con anterioridad, todos ellos presentan una expresividad clínica y radiológica superponible a *Aspergillus*. El lavado broncoalveolar es un método relativamente insensible en el diagnóstico de estas infecciones ya que solamente detecta el 50% de los casos de aspergilosis pulmonar en las mejores series [9,23]. Por todo ello, es prioritario mantener un elevado índice de sospecha y llevar a cabo todas las medidas pertinentes que sean necesarias para establecer una sospecha diagnóstica e iniciar precozmente el tratamiento antifúngico.

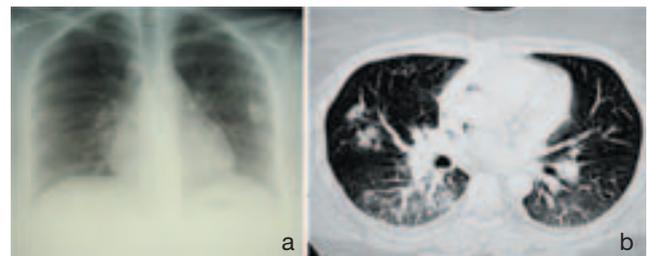


Figura 2. Aspergilosis pulmonar en una paciente trasplantada por enfermedad de Hodgkin. Obsérvese la mayor expresividad radiográfica en la tomografía axial computarizada (b) que en la radiografía simple (a) realizadas concomitantemente.

P. jiroveci produce neumonías en pacientes con neoplasias hematológicas sometidos a intenso tratamiento con esteroides y/o con déficits de inmunidad linfóide T, como leucemias linfoblásticas, linfomas, fases tardías de trasplantes de progenitores hemopoyéticos o tratamientos con análogos de las purinas como fludarabina. La presentación clínica de la neumonía no difiere sustancialmente de la observada en los pacientes infectados por el VIH salvo en dos circunstancias: el pródromo de la enfermedad es significativamente más corto en los pacientes no VIH que en los enfermos con esa condición (5 d vs. 28 d) y la supervivencia significativamente menor en los pacientes no VIH, fundamentalmente con neoplasias hematológicas (40 - 70% vs > 90%) [26].

Sistema nervioso central. *Aspergillus* característicamente y casi siempre con participación pulmonar produce infecciones en esta localización con tasas de mortalidad próximas al 100%. Son especialmente susceptibles los pacientes sometidos a trasplantes alogénicos de progenitores hemopoyéticos e infección concomitante por citomegalovirus. Se manifiesta en forma de abscesos, generalmente múltiples, hipodensos y con poco efecto masa en la tomografía axial computarizada [25]. *Scedosporium* spp. también presentan predilección por desarrollar infecciones en esta localización. Como *Pneumocystis* spp., *C. neoformans* desarrolla infecciones del sistema nervioso central en pacientes con neoplasias linfoides y/o tratados con esteroides. Su presentación clínica, diagnóstico y tratamiento es del todo superponible a la ya descrita en los pacientes con infección por VIH, con la salvedad de la dudosa utilización de flucitósina en los pacientes neutropénicos y la no recomendación de utilizar fluconazol como tratamiento inicial [21].

Tracto gastrointestinal. La candidosis 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. Generalmente se desarrolla en pacientes recuperados de la neutropenia correspondiente al tratamiento de leucemias agudas y algunos autores cifran su tasa de incidencia próxima al 7% en el tratamiento de esta enfermedad [2]. Su diagnóstico exige la demostración del microorganismo por histopatología y cultivo de las lesiones, generalmente obtenidos por punción percutánea. La histología es de mayor rentabilidad que los cultivos ya que éstos habitualmente son estériles (Figura 3) [31]. El tratamiento ha de iniciarse precozmente por presentar malas respuestas al mismo y alta tasa de mortalidad, frecuentemente relacionada con la reactivación de la enfermedad de base. No obstante, no parece necesario suspender los programas de quimioterapia o de trasplante de progenitores hematopoyéticos si la infección no está activa, se realiza un seguimiento escrupuloso de los enfermos y se administra tratamiento antifúngico enérgico de manera concomitante [35]. Recientemente ha sido comunicada una alta tasa de respuesta (82%) al tratamiento prolongado con anfotericina B [24] y una adecuada monitorización de la respuesta terapéutica con técnicas de imagen como la tomografía axial computarizada o la resonancia magnética.

Lesiones en la piel y tejidos blandos. Habitualmente son manifestaciones de infecciones diseminadas. Son características las pequeñas pápulas eritematosas junto con mialgias de las candidosis diseminadas que pueden cultivarse en la mitad de los casos del material obtenido por biopsia [25]. El 30% de las infecciones diseminadas por *Trichosporon* presentan lesiones cutáneas en forma de nódulos eritematosos que se pueden necrosar. *Cryptococcus* puede manifestarse con lesiones eritematosas, "carnosas"

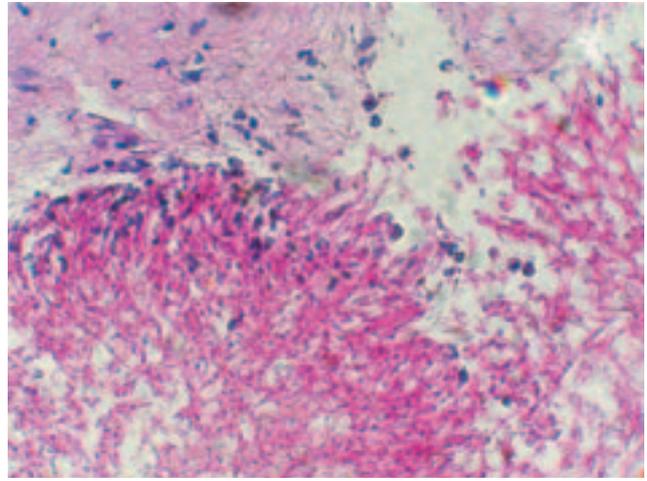


Figura 3. Candidosis diseminada crónica hepática en un paciente con leucemia aguda linfoblástica. Es de mayor rentabilidad diagnóstica la toma biopsica de la zona circundante de la lesión que del centro, que generalmente contiene restos necróticos.

simulando a *molluscum contagiosum* [25]. Hongos filamentosos como *Aspergillus* o *Fusarium* pueden ser responsables de infecciones locales, como zonas de implantación de catéteres, en pacientes no inmunodeficientes. Estas infecciones locales pueden progresar a los tejidos profundos si el grado de inmunosupresión es mayor o representar, per se, otra manifestación más de una infección diseminada. Las lesiones que desarrollan son similares a las producidas por *Pseudomonas aeruginosa*, tipo ectima gangrenoso, manifestando una vez más la angioinvasividad que manifiestan estos microorganismos.

Conclusiones

El número de pacientes inmunodeficientes está aumentado exponencialmente en los últimos años debido a la generalización de los procedimientos de trasplante, incluso en edades avanzadas de la vida, la mayor supervivencia de los pacientes con cáncer y la disminución de la carga viral en infectados por el VIH. Las IFIs están experimentando un aumento de prevalencia en estos pacientes y en cada grupo presentan peculiaridades que han de ser reconocidas para ser enfocadas adecuadamente. A pesar de los recientes avances diagnósticos y terapéuticos, las IFIs continúan presentando una inaceptable morbimortalidad.

La investigación realizada en el laboratorio de los autores ha sido financiada con el proyecto C03/10, subproyecto "Utilidad de la serología anti-Candida y de la detección de galactomanano en el diagnóstico y la definición de grupos de riesgo de infecciones invasoras por Candida y/o Aspergillus en pacientes con neoplasias hematológicas" del Fondo de Investigación Sanitaria (Redes Temáticas de Investigación Cooperativa) del Ministerio de Sanidad y Consumo.

Bibliografía

1. Abbott KC, Hypolite I, Poropatich RK, Hsieh P, Cruess D, Hawkes CA, Agodoa LY. Hospitalization for fungal infections after renal transplantation in the United States. *Transpl Infect Dis* 2001; 3: 203-211.
2. Antilla VJ, Elonen E, Nordling S, Sivonen A, Ruutu T, Ruutu P. Hepatosplenic candidiasis in patients with acute leukemia: incidence and prognostic implications. *Clin Infect Dis* 1997; 24: 375-380.
3. Caillot D, Couaillier JF, Bernard A, Casanovas O, Denning D W, 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; 19: 253-259.
4. Fleming RV, Walsh TJ, Anaissie EJ. Emerging and less common fungal pathogens. *Infect Dis Clin N Am* 2002; 16: 915-933.
5. García-Ruiz JC, Pontón J. Infecciones fúngicas invasivas en pacientes con hemopatías malignas: una aproximación clínica. *Med Clin (Barc)* 2000; 115: 305-312.
6. García-Ruiz JC, Arilla MC, Regúlez P, Quindós G, Alvarez A, Pontón J. Detection of antibodies to *Candida albicans* germ tubes for the diagnosis and therapeutic monitoring of invasive candidiasis in patients with hematologic malignancies. *J Clin Microbiol* 1997; 35:3284-3287.
7. Goodrich J, Reed E, Mori M, Fisher L, Skerret S, Dandliker P, Klis B, Counts GW, Meyers JD. Clinical features and analysis of risk factors for invasive candidal infection after marrow transplantation. *J Infect Dis* 1991; 164: 731-740.
8. Len O, Gavaldá J, San Juan R, Aguado J, Lumbreras C, Fortún J, Muñoz P, Blanes M, Ramos A, Gurgui M, de la Torre J, Montejo M, Rufi G, Moreno A, Cuenca-Estrella M, Rodríguez-Tudela J, Pahissa A. Invasive aspergillosis in solid organ transplant recipients. Risk factors of death. Chicago, 43rd ICAAC, 2003. Abstract M-999.
9. Levine SJ. An approach to the diagnosis of pulmonary infections in immunosuppressed patients. *Semin Respir Infect* 1992; 7: 81-95.
10. Mahfouz TH, Anaissie EJ. Invasive fungal infections: new developments in prevention, diagnosis and management. Hematology, American Society of Hematology, Education Program Book, 2003: 445-458.
11. Moragues MD, Amutio E, García-Ruiz JC, Pontón J. Utilidad de la detección de galactomanano en el diagnóstico y seguimiento de la aspergilosis invasora en pacientes hematológicos. *Rev Iberoam Micol* 2003; 20: 103-110.
12. Muñoz P. Risk factors for invasive aspergillosis after heart transplantation. Protective role of oral itraconazole. 43rd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, ICAAC. Chicago, 2003. Abstract K-1376.
13. Nucci M, Anaissie E. Revisiting the source of candidemia: skin or gut? *Clin Infect Dis* 2001;33: 1959-1967.
14. Odabasi Z, Mattiuzzi G, Estey E, Kantarjian H, Saeki F, Ridge RJ, Ketchum PA, Finkelman MA, Rex JH, Ostrosky-Zeichner L. β -D-glucan as a diagnostic adjunct for invasive fungal infections: validation, cutoff development, and performance in patients with acute myelogenous leukemia and myelodysplastic syndrome. *Clin Infect Dis* 2004; 39: 199-205.
15. Pazos C, Pontón J, del Palacio A. Contribution of (1 \rightarrow 3)- β -D-glucan chromogenic assay to diagnosis and therapeutic monitoring of invasive aspergillosis in neutropenic adult patients: a comparison with serial screening for circulating galactomannan. *J Clin Microbiol* 2004, enviado para publicación.
16. Pintado V, Valencia E, López-Dupla J, Lavilla P, González A, Gil A. Infección por hongos mucorales. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1991; 9: 484-487.
17. Pontón J. Diagnóstico microbiológico de las micosis. *Rev Iberoam Micol* 2002; 19: 25-29.
18. Prentice HG, Kibbler CC, Prentice AG. Towards a targeted, risk-based, antifungal strategy in neutropenic patients. *Br J Haematol* 2000; 110: 273-284.
19. Quindós G, Alvarez M, Regúlez P, Pontón J, Cisterna R. Diagnóstico de las candidiasis sistémicas en adictos a drogas por vía parenteral mediante detección de anticuerpos antimicelio. *Med Clin (Barc)* 1988; 90: 451-455.
20. Rubin RH. Fungal infections in the organ transplant recipient. En: Anaissie EJ, McGinnis MR, Pfaller MA (Eds.) *Clinical Mycology*. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2003: 407-416.
21. Saag MS, Graybill RJ, Larsen RA, Pappas PG, Perfect JR, Powderly WG, Sobel JD, Dismukes WE. Practice guidelines for the management of cryptococcal disease. *Infections Disease Society of America. Clin Infect Dis* 2000; 30: 710-718.
22. Saccante M. Fungal infections in the patient with human immunodeficiency virus infection. En: Anaissie EJ, McGinnis MR, Pfaller MA (Eds.) *Clinical Mycology*. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2003: 383-396.
23. Saito H, Anaissie EJ, Morice RC, Dekmezian R, Bodey GP. Bronchoalveolar lavage in the diagnosis of infiltrates in patients with acute leukaemia. *Chest* 1988; 94: 745-749.
24. Sallah S, Semelka R, Wehbie R, Sallah W, Nguyen N, Vos P. Hepatosplenic candidiasis in patients with acute leukaemia. *Br J Haematol* 1999; 106: 697-701.
25. Segal BH, Bow EJ, Menichetti F. Fungal infections in nontransplant patients with hematologic malignancies. *Infect Dis Clin N Am* 2002; 16: 935-964.
26. Sepkowitz KA. Opportunistic infections in patients with and patients without acquired immunodeficiency syndrome. *Clin Infect Dis* 2002; 34: 1098-1107.
27. Singh N. Fungal infections in the recipients of solid organ transplantation. *Infect Dis Clin N Am* 2003; 17: 113-134.
28. Sing N, Chang FY, Gayowski T, Marino IR. Infections due dematiaceous fungi in organ transplant recipients: case report and review. *Clin Infect Dis* 1997; 24: 369-374.
29. Sullivan KM, Wade JC, Bowden RA, Reed EC. Management of the immunocompromised host. En McArthur JR, Schrier SL (Eds.) *Haematology. Educational Program*. Saint Louis, Missouri: American Society of Haematology, 1993: 163-174.
30. Tapia M, Richard C, Baro J, Salesa R, Figols J, Zurbano F, Zubizarreta A. *Scedosporium inflatum* infection in immunocompromised haematological patients. *Br J Haematol* 1994; 87: 212-214.
31. Thaler M, Pastakia B, Shawker T, O'Leary T, Pizzo P. Hepatic candidiasis in cancer patients: the evolving picture of the syndrome. *Ann Intern Med* 1988; 108: 88-100.
32. Valencia Ortega M, Camacho Siles J, Pintado García V. Criptococosis meningea. En: Gil Aguado A, Lavilla Uriol P, Pintado García V, (Eds.) *Micosis sistémicas: Actualización*. Madrid, Aula Médica, 1997: 121-137.
33. Verweij PE, Brinkman K, Kremer HP, Kullberg BJ, Meis JF. *Aspergillus* meningitis: diagnosis by non-culture-based microbiological methods and management. *J Clin Oncol* 1999; 37: 1186-1189.
34. Viscoli C, Girmenia C, Marinus A, Collette L, Martino P, Vandercam B, Doyen C, Lebeau B, Spence D, Krcmery V, De Pauw B, Meunier F. Candidemia in cancer patients: a prospective, multicenter surveillance study by the Invasive Fungal Infections Group (IFIG) of the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Clin Infect Dis* 1999; 28: 1071-1079.
35. Walsh T, Whitcomb P, Revankar S, Pizzo P. Successful treatment of hepatosplenic candidiasis through repeated cycles of chemotherapy and neutropenia. *Cancer* 1995; 76: 2357-2362.
36. Wingard J, Merz W, Rinaldi M, Jhonson T, Karp J, Saral R. Increase in *Candida krusei* infection among patients with bone marrow transplantation and neutropenia treated prophylactically with fluconazole. *N Eng J Med* 1991; 325: 1274-1277.
37. Wingard JR, Merz WG, Rinaldi MG, Miller CB, Karp JE, Saral R. Association of *Torulopsis glabrata* infections with fluconazole prophylaxis in neutropenic bone marrow transplant patients. *Antimicrob Agent Chemother* 1993; 37: 1847-1849.
38. Yohai R, Bullock J, Aziz A, Markert R. Survival factors in rhino-orbital-cerebral mucormycosis. *Surv Ophthalmol* 1994; 39: 3-22.