

Isabel Ruiz-Camps
Maddalena Peghin

Infecciones por hongos filamentosos en el paciente inmunosuprimido: profilaxis y tratamiento

Unidad de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona.

RESUMEN

Aunque ha disminuido la incidencia de aspergilosis invasora en pacientes hematológicos y en receptores de trasplante de órgano sólido con el uso de profilaxis, esta infección ha aumentado en otras poblaciones sometidas a tratamientos inmunosupresores donde la prevención no está bien definida. Además, en estos pacientes se presentan formas clínicas diferentes. Voriconazol constituye el tratamiento de elección de la aspergilosis invasora aunque la terapia combinada de voriconazol con anidulafungina podría tener su papel en las fases iniciales de la infección.

PALABRAS CLAVE: aspergilosis , profilaxis, tratamiento

Filamentous fungal infections in immunosuppressed patients: prophylaxis and treatment

ABSTRACT

Although the incidence of invasive aspergillosis has decreased in haematologic patients and solid organ transplant recipients due to the use of prophylaxis; aspergillosis has emerged in other populations undergoing immunosuppressive drugs where prophylaxis is not well defined presenting different clinical patterns. Voriconazole is the gold standard in the treatment of aspergillosis and probably combined therapy, with voriconazole plus anidulafungin, could have a role in the initial management of the infection.

KEY WORDS: aspergillosis, prophylaxis, treatment

La infección fúngica invasora (IFI) por hongos filamentosos ha aumentado en frecuencia durante la última década, debido, 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 computarizada de alta resolución. En pacientes considerados de alto riesgo para IFI, como son los afectos de leucemia mieloide aguda (LMA) o sometidos a trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) la incidencia de las IFI ha disminuido por debajo del 3% en aquellos que reciben profilaxis antifúngica con azoles de amplio espectro (voriconazol y posaconazol). Sin embargo, a pesar del diagnóstico más precoz y al uso de los nuevos antifúngicos, la IFI continúa asociándose con una elevada morbimortalidad, superior al 50% en algunos grupos de pacientes.

FACTORES DE RIESGO DE IFI

Los principales factores de riesgo asociados al desarrollo de aspergilosis invasora (AI) se pueden agrupar en: los que dependen del paciente y su situación clínica (factores del huésped), los relacionados con la inmunidad innata, los relacionados con el tratamiento recibido y comorbilidades del paciente, y los relativos a las condiciones medioambientales (figura 1). Así, pacientes que eran considerados de bajo riesgo para IFI, tales como pacientes con bronquitis crónica (BC), neoplasia sólida, vasculitis o pacientes de UCI al recibir inmunosupresores o al coexistir varios factores de riesgo pueden presentar una AI¹.

FORMAS CLÍNICAS DE ASPERGILOSIS INVASORA

El diferente grado de inmunosupresión que presenta el paciente condiciona las diferentes formas clínicas de la infección². Aquellos con disfunción inmune severa como podrían ser los pacientes neutropénicos presentan la forma clásica de AI con angioinvasión e imagen radiológica típica con signo del halo y media luna y de corta duración (días-semanas). Los pacientes trasplantados de órgano sólido o con enfermedad de injerto contra receptor (EICR) o que reciben esteroides presentan for-

Correspondencia:
Isabel Ruiz Camps
Unidad de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona
E-mail: isabelruizcamps@gmail.com

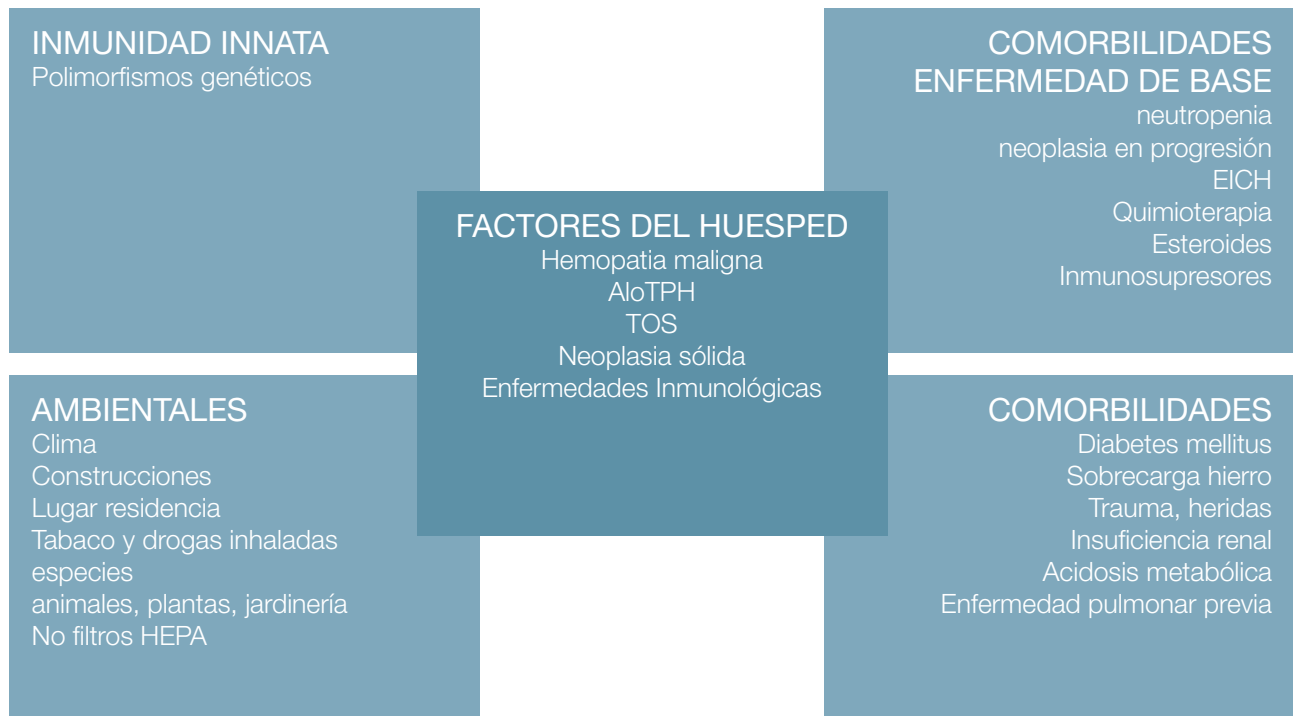


Figura 1 Factores de riesgo de IFI.

Modificado de Herbrecht et al¹¹. alo TPH: trasplante alogénico, TOS: trasplante de órgano sólido, EICH: enfermedad de injerto contra huésped

mas más bronquiales sin angioinvasión con imágenes pulmonares en "árbol en gemación", con duración de la infección que puede ser más prolongada. Y finalmente, aquellos con alteraciones estructurales pulmonares, como podrían ser los pacientes con neoplasias pulmonares o BC, presentan formas más crónicas con clínica de difícil diferenciación de su enfermedad de base y con imágenes radiológicas de consolidación o cavitación³.

Esta diferenciación en ocasiones no es tan categórica y pacientes con formas sin angioinvasión pueden presentar afectación de vasos y formas crónicas pueden ser invasivas aunque no es lo más frecuente⁴. Este hecho implica la necesidad de pensar en la aspergilosis para diagnosticarla e iniciar el tratamiento de forma precoz.

PROFILAXIS DE LA AI

Se han establecido recomendaciones de profilaxis para pacientes hematológicos tales como LMA y trasplante de progenitores (tabla 1) y para trasplante de órgano sólido (tabla 2)⁵. Sin embargo, otras situaciones que también presentan riesgo de aspergilosis como son por ejemplo la leucemia linfóide aguda, no tienen recomendaciones claramente establecidas.

El disponer de diferentes antifúngicos en la actualidad permite realizar una profilaxis "a la carta" para cada paciente

valorando, eficacia, tolerabilidad, e interacciones. De la elección de dicha profilaxis dependerá después el tratamiento dirigido en caso de que existiese una fungemia de brecha.

Un hecho a tener en cuenta es que los marcadores biológicos usados para diagnóstico precoz de la aspergilosis en el paciente hematológico pierden su sensibilidad con el uso de la profilaxis por lo que no deben usarse como método rutinario dos veces por semana y si como método diagnóstico ante una clínica sugestiva de aspergilosis⁶.

TRATAMIENTO DE LA AI

Hoy por hoy, *Aspergillus fumigatus* es la especie más frecuentemente aislada en nuestro país^{3,7} aunque parece ser que pueden estar en aumento las especies crípticas con un mayor porcentaje de resistencia a los antifúngicos habituales sobre todo en pacientes con formas crónicas de aspergilosis.

El tratamiento de elección de la aspergilosis (tabla 3) es voriconazol con un grado de evidencia AI en todas las guías terapéuticas publicadas. Voriconazol, en las diferentes series publicadas, constituye un factor protector de mortalidad y ha conseguido aumentar la supervivencia de estos pacientes. Si por toxicidad o porque el paciente estaba recibiendo previamente un azol en profilaxis, hasta disponer del antifungograma, anfotericina B liposomal sería el tratamiento de elección^{8,9}.

Tabla 1		Profilaxis de la AI el paciente hematológico con su grado de evidencia	
Patología	Antifúngico	dosis	Evidencia
LMA inducción	Posaconazol	300 mg/d (1° 300 mg/12h)	AI
	Fluconazol	50-400 mg/d	CI
	L-AmB inh+ fluconazol		BI
	Equinocandinas		¿?
	Itraconazol sol.	2.5 mg/Kg /12h	CI
	Polienos iv		CI
Alo-TPH-neutropenia	Fluconazol	400 mg/d	AI
	Itraconazol sol.	200 mg iv y después 200 mg 12h oral	CI
	Posaconazol	300 mg/d (1° 300 mg/12h)	ND
	Voriconazol	200 mg/12 h oral	AI
	L-AmB inh+ fluconazol		BII
	Micafungina	50 mg/d	CI
Alo-TPH, EICH	Polienos iv		CI
	Fluconazol	400mg/d	CI
	Itraconazol sol.	200 mg iv y después 200 mg 12h oral	BI
	Posaconazol	300 mg/d (1° 300 mg/12h)	AI
	Voriconazol	200 mg/12 h oral	AI
	L-AmB inh+ fluconazol		ND
	Equinocandinas iv		ND
Polienos iv		CI	

LMA = leucemia mieloide aguda; Alo-TPH = trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos; EICH= enfermedad de injerto contra huésped; L-AmB = anfotericina B liposomal

Aunque la terapia combinada no ha demostrado superioridad respecto a la monoterapia con voriconazol, un estudio randomizado publicado recientemente¹⁰ ha demostrado que la combinación de voriconazol con anidulafungina reduce la mortalidad (de un 27,8% a un 19,5%) y esta disminución parece ser mayor (50% reducción de la mortalidad) en aquellos pacientes diagnosticados a través del antígeno de galactomanano, es decir que si la terapia combinada se establece de forma precoz podría disminuirse la mortalidad de nuestros pacientes. Lo que si parece claro en este momento es que en fases avanzadas de la enfermedad, con formas diseminadas la terapia combinada no aporta nada a la monoterapia.

Tabla 2 Profilaxis antifúngica en otras poblaciones de riesgo. Copiado de: Ruiz Camps et al⁵

Indicación	Población diana	Antifúngico	Duración	Observaciones
Trasplante pulmonar	Toda	1. Anfotericina B liposomal 25 mg o anfotericina B complejo lipídico 50 mg nebulizada 3 veces a la semana hasta resolución sutura, una vez semana del 2-6 mes y quincenalmente desde sexto mes	Indefinida	Broncoespasmo como efecto secundario
		2. Voriconazol 200 mg/12h oral	Determinada por presencia factores riesgo (mínimo 4 meses)	Monitorizar enzimas hepáticos
Otros trasplantes órgano sólido	Alto riesgo IFI precoz: depuración renal, CMV, insuficiencia hepática, fallo injerto, retrasplante	1. Anfotericina B formulación lipídica 2,5-5 mg/Kg iv 2. Itraconazol 400 mg/d oral	Determinada por presencia factores riesgo	Estudios realizados preferentemente en trasplante hepático Estudios en Trasplante cardíaco. Monitorizar
	Alto riesgo tardío: rechazo crónico, recidiva hepatopatía VHC (trasplante hepático), técnica depuración renal insuficiencia hepática, fallo injerto, retrasplante 24	3. Caspofungina 70 mg/d y después 50 mg/d 1. Anfotericina B liposomal 25 mg o anfotericina B complejo lipídico 50 mg nebulizada según pauta comentada		Estudios en trasplante hepático Broncoespasmo como efecto adverso
Enfermedad granulomatosa crónica	Mayores de 5 años	1. Itraconazol 200 mg/d via oral (100 mg/d <13 años o <50 Kg de peso)	Indefinida	

Tabla 3 Tratamiento de la aspergilosis invasora según las diferentes guías

	ECIL 2013	IDSA 2008	GUIA ALEMANA 2014	SEIMC 2011
Voriconazol	AI	AI	AI	AI
L-AmB	BI	AI	AII	AI
Caspofungina	CII		CII	CII
Micafungina			CII	
ABCL	BII			
Itraconazol	CIII			DIII
Posaconazol				
Voriconazol + anidulafungina	CI		CIII	
Combinaciones	CIII	BIII		CIII

L-AmB = anfotericina B liposomal; ABCL= anfotericina en complejo lipídico

BIBLIOGRAFIA

1. Pagano L, Akova M, Dimopoulos G, Herbrecht R, Drgona L, Blijlevens N. Risk assessment and prognostic factors for mould-related diseases in immunocompromised patients. *J Antimicrob Chemother* 2011; 66 Suppl 1: i5-14.
2. Kosmidis C, Denning DW. The clinical spectrum of pulmonary aspergillosis. *Thorax* 2015; 70: 270-7.
3. Vallejo Llamas JC, Ruiz-Camps I. Invasive fungal infection in haematology patients. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2012; 30: 572-9.
4. Peghin M, Ruiz-Camps I, Garcia-Vidal C, Cervera C, Andreu J, Martin M, et al. Unusual forms of subacute invasive pulmonary aspergillosis in patients with solid tumors. *J Infect.* 2014; 69: 387-95.
5. Ruiz-Camps I, Aguado JM, Almirante B, Bouza E, Ferrer-Barbera CF, Len O, et al for GEMICOMED (Medical Mycology Study Group of SEIMC). Guidelines for the prevention of invasive mould diseases caused by filamentous fungi by the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology (SEIMC). *Clin Microbiol Infect* 2011; 17 Suppl 2:1-24.
6. Duarte RF, Sánchez-Ortega I, Cuesta I, Arnan M, Patiño B, Fernández de Sevilla A, et al. Serum galactomannan-based early detection of invasive aspergillosis in hematology patients receiving effective antimold prophylaxis. *Clin Infect Dis.* 2014; 59: 1696-1702.
7. Ruiz-Camps I, Jarque I. Invasive mould disease in haematological patients. *Rev Iberoam Micol* 2014; 31: 249-54.
8. Vallejo C, Vázquez L, Cabrera Martín JR, Carreras E, García Rodríguez J, Ruiz Camps I, et al. Treatment of invasive fungal infections in high-risk haematological patients: what have we learnt in the past 10 years? *Rev Esp Quimioter* 2013 ; 26: 378-86.
9. Nucci M, Anaissie E. How we treat invasive fungal diseases in patients with acute leukemia: the importance of an individualized approach. *Blood.* 2014; 124: 3858-3869
10. Marr KA, Schlamm HT, Herbrecht R, Rottinghaus ST, Bow EJ, Cornely OA, et al. Combination antifungal therapy for invasive aspergillosis: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2015; 162: 81-9.
11. Herbrecht R, Bories P, Moulin JC, Ledoux MP, Letscher-Bru V. Risk stratification for invasive aspergillosis in immunocompromised patients. *Ann N Y Acad Sci* 2012;1272:23-30.