



Revisión

## Enfermedades invasoras por hongos levaduriformes en el receptor de un trasplante de órgano sólido



Patricia Muñoz<sup>a,b,c,d,\*</sup> y José María Aguado<sup>d,e</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Microbiología Clínica y Enfermedades Infecciosas, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España

<sup>b</sup> Instituto de Investigación Sanitaria, Hospital Gregorio Marañón, Madrid, España

<sup>c</sup> CIBER Enfermedades Respiratorias-CIBERES (CB06/06/0058), Madrid, España

<sup>d</sup> Departamento de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid, Madrid, España

<sup>e</sup> Unidad de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

#### Historia del artículo:

Recibido el 21 de julio de 2015

Aceptado el 17 de febrero de 2016

On-line el 30 de abril de 2016

#### Palabras clave:

*Candida*

Candidiasis invasora

*Cryptococcus*

Trasplante

Paciente inmunodeprimido

#### Keywords:

*Candida*

Invasive candidiasis

*Cryptococcus*

Transplantation

Immunosuppressed patients

### R E S U M E N

Las infecciones fúngicas causadas por levaduras son poco frecuentes en la actualidad en los receptores de órgano sólido. La más común es la candidiasis (2%), que suele presentarse en el primer mes postrasplante en pacientes con factores de riesgo. Se han descrito factores de riesgo comunes y otros específicos de cada tipo de trasplante, lo que permite realizar estrategias de profilaxis dirigida de gran eficacia. La presentación clínica predominante es la fungemia, así como las infecciones cercanas al injerto. La criptococosis es más tardía, su incidencia no ha disminuido y no se conocen los factores de riesgo. En presencia de infecciones muy precoces ha de considerarse la posibilidad de transmisión con el injerto. La criptococosis suele manifestarse como meningitis, neumonía o infección diseminada. Es preciso excluir siempre la posibilidad de complicaciones asociadas como la hipertensión intracraneal y la reconstitución inmune.

Dada la carencia de ensayos terapéuticos específicos en esta población, las recomendaciones de tratamiento antifúngico se basan en la información derivada de la población general. Es importante, sin embargo, considerar de forma cuidadosa el riesgo de interacciones medicamentosas, sobre todo entre azoles e inhibidores de la calcineurina. Tanto la candidiasis como la criptococosis incrementan significativamente la mortalidad de los pacientes receptores de órgano sólido.

© 2016 Asociación Española de Micología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

### Invasive yeast diseases in solid organ transplant recipients

#### A B S T R A C T

Invasive yeast diseases are uncommon nowadays in solid organ transplant recipients. Invasive candidiasis (2%) usually presents during the first month after transplantation in patients with risk factors. Both common and transplant-specific risk factors have been identified, allowing very efficacious targeted prophylaxis strategies. The most common clinical presentations are fungaemia and local infections near the transplantation area. Cryptococcosis is usually a late infection. Its incidence remains stable and the specific risk factors have not been identified. When cryptococcosis is detected very early, transmission with the allograft should be considered. The most common clinical presentations include meningitis, pneumonia, and disseminated infection. Intracranial hypertension and immune reconstitution syndrome have to be considered.

No therapeutic clinical trials have been conducted in solid organ transplant recipients, thus treatment recommendations are derived from data obtained from the general population. It is particularly important to consider the possibility of drug-drug interactions, mainly between azoles and calcineurin inhibitors. Both invasive candidiasis and cryptococcosis increase the mortality significantly in solid organ transplant recipients.

© 2016 Asociación Española de Micología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [pmunoz@hggm.es](mailto:pmunoz@hggm.es) (P. Muñoz).

Los pacientes con un trasplante de órgano sólido (TOS) tienen un riesgo elevado de sufrir infecciones fúngicas invasoras (IFI) como consecuencia de la inmunosupresión a que son sometidos y de aspectos relacionados con la propia cirugía. Globalmente, las IFI más frecuentes son las causadas por hongos levaduriformes, principalmente por especies de *Candida* y *Cryptococcus*. Ambos tipos de infecciones serán revisadas en este trabajo.

## Candidiasis

### Epidemiología

Aproximadamente el 2% de los pacientes con TOS desarrollan una candidiasis invasora (CI). Afortunadamente la frecuencia de CI en el TOS ha ido descendiendo en las últimas décadas, pero sigue suponiendo más del 50% de todas las IFI en esta población. La incidencia de CI varía según el órgano trasplantado. En el estudio TRANSNE<sup>32</sup>, uno de los mayores estudios epidemiológicos de IFI en TOS realizados hasta la fecha, la incidencia de candidiasis fue del 1,8% en el trasplante renal, del 4,1% en el trasplante cardíaco, del 4,7% en el trasplante pulmonar, del 5,7% en el trasplante hepático, del 8% en el trasplante pancreático y del 26,7% en el trasplante intestinal. La infección por *Candida* representó el 85% de todas las IFI en trasplantados intestinales, el 76% en los pancreáticos, el 68% en los hepáticos, el 49% en los renales y cardíacos y el 23% en los pulmonares. *Candida albicans* fue la especie más frecuentemente aislada (46,2%), seguida de *Candida glabrata* (24,8%), *Candida parapsilosis* (8,6%) y *Candida tropicalis* (4,4%).

La mortalidad de un paciente TOS con CI es muy elevada (superior al 60% en algunas series)<sup>28,32</sup>. Los factores de riesgo de mortalidad por CI son la afectación funcional del órgano trasplantado, la presencia de neutropenia (< 500 neutrófilos) y el uso de corticoides. En algunas series la edad superior a 60 años y la aparición tardía de la CI (después de 30 días del trasplante) son también factores que incrementan el riesgo de muerte. Como factor de protección se ha identificado en algún estudio la profilaxis con fluconazol en los 100 días postrasplante<sup>30</sup>.

### Factores de riesgo

Aunque la CI puede en ocasiones transmitirse a través del propio injerto o del líquido de perfusión del mismo, los factores de riesgo más importantes para padecer una CI en el paciente trasplantado dependerán del tipo de trasplante y de la manipulación quirúrgica a la que se le somete. Así, en pacientes con trasplante hepático, la colédoco-yeyunostomía se asocia a un mayor riesgo de infección que la anastomosis colédoco-colédoco. En el trasplante pancreático, el drenaje entérico se asocia a mayor riesgo que el drenaje a vía urinaria. Además, existen otros factores de riesgo comunes a todos los pacientes TOS, como son la insuficiencia renal aguda, la infección previa por citomegalovirus, el rechazo agudo del injerto, la reintervención quirúrgica y la colonización previa por *Candida*<sup>20,40</sup>. Otros factores de riesgo son la diabetes y la diálisis prolongada previa en el caso de trasplante pancreático y renal, respectivamente<sup>26,34</sup>.

La colonización por *Candida* es variable según el órgano trasplantado, pero puede alcanzar al 15-50% de los pacientes. La administración de dosis elevadas de prednisona (> 10 mg/día) y quizás de tacrolimus (> 10 mg/día) se consideran factores de riesgo de colonización por *Candida*<sup>3,13</sup>.

### Manifestaciones clínicas

La infección candidiásica más frecuente en el paciente TOS es la mucositis oral. El tipo de CI más frecuente es la candidemia, asociada o no a clínica de candidiasis diseminada, con afectación focal (esofágica, ocular, cardíaca, renal, peritoneal o intraabdominal,

osteoarticular o del sistema nervioso central). La candidemia aislada puede presentarse como un cuadro febril o como un síndrome séptico, indistinguible de una sepsis bacteriana grave.

Las infecciones de órgano más frecuentes son la peritonitis candidiásica en el trasplante de páncreas y hepático, y la colangitis y los abscesos de la encrucijada hepatobiliar en el trasplante hepático<sup>3,26,34,39</sup>.

### Tratamiento de la candidiasis en el trasplante de órgano sólido

El tratamiento de la infección por *Candida* en pacientes con TOS no difiere básicamente del recomendado en las guías terapéuticas en vigor para otros pacientes inmunodeprimidos<sup>1,9</sup>. Dado que no existen estudios aleatorizados dirigidos exclusivamente a pacientes con TOS, se extrapolan los resultados obtenidos en estudios heterogéneos en los que se incluye también a estos pacientes.

Debe recordarse que es necesario conocer la sensibilidad de las diferentes especies de *Candida* para elegir el tratamiento antifúngico definitivo, especialmente en un paciente inmunodeprimido como es el receptor de TOS. La anfotericina B (AMB) liposomal es eficaz en general para todas las especies, salvo para *Candida lusitanae*. Aunque los azoles (fluconazol, itraconazol, voriconazol y posaconazol) son en general activos frente a la mayoría de las especies de *Candida*, el voriconazol y el posaconazol presentan una mayor actividad, especialmente frente a *Candida krusei* o *C. glabrata*. Las equinocandinas (caspofungina, anidulafungina y micafungina) tienen una excelente actividad *in vitro* frente a *Candida*, incluidas *C. glabrata* y *C. krusei*; sin embargo, otras especies, como *C. parapsilosis* y *Candida guilliermondii*, son menos sensibles.

Existen algunas limitaciones específicas para el uso de ciertos antifúngicos en pacientes con TOS<sup>1,9</sup>. La AMB desoxicolato no debería utilizarse por su nefrotoxicidad, en especial en los pacientes que toman anticalcineurínicos como tratamiento inmunosupresor. Todos los azoles presentan interacción con los fármacos anticalcineurínicos debido a que su metabolismo depende del citocromo P450, por lo que es muy importante determinar los niveles plasmáticos tanto de los azoles como de los inmunosupresores. Las candinas (caspofungina, anidulafungina y micafungina) tienen en general pocos efectos secundarios y menos interacciones en pacientes con TOS que el resto de los antifúngicos.

### Tratamiento específico

El tratamiento específico de una CI en un paciente TOS dependerá del tipo de infección y de la presencia o no de neutropenia. A continuación se refieren, con algunas modificaciones, las recomendaciones sobre el tratamiento de la CI de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC)<sup>1</sup> (tabla 1):

#### 1. Tratamiento empírico de la candidemia

- 1.1. En pacientes sin neutropenia, sin signos de gravedad clínica, en ausencia de daño hepático significativo y sin antecedentes de uso previo de azoles: fluconazol (12 mg/kg la primera dosis, seguido de 6 mg/kg/día) (A-III).
- 1.2. En pacientes sin neutropenia, con profilaxis previa con azoles, con enfermedad moderada o grave y con riesgo de infección por *C. glabrata* o *C. krusei*, o si existe daño hepático significativo, administrar preferiblemente una candina (caspofungina 70 mg/primeras dosis, seguido de 50 mg/día; micafungina 100 mg/día [A-II], o anidulafungina 200 mg/primeras dosis, seguido de 100 mg/día [A-II]). En caso de no poder administrar dichos fármacos, se recomienda la AMB liposomal (3-5 mg/kg/día) (B-III) o el voriconazol (dosis 6 mg/kg, dos dosis, seguido de 3 mg/kg cada 12 h) (B-III). El uso de azoles es problemático en estos pacientes por el

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3418653>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3418653>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)