



Revisión

Enfermedad fúngica invasora por hongos filamentosos en pacientes hematológicos

Isabel Ruiz-Camps^{a,*} e Isidro Jarque^b^a Servicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona, España^b Servicio de Hematología, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 24 de abril de 2014

Aceptado el 2 de junio de 2014

On-line el 23 de junio de 2014

Palabras clave:

Enfermedad fúngica invasora
Hongos filamentosos
Neoplasias hematológicas
Trasplante de progenitores
hematopoyéticos

Keywords:

Invasive fungal disease
Filamentous fungi
Hematological malignancies
Hematopoietic stem cell transplant

R E S U M E N

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

© 2014 Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de Revista Iberoamericana de Micología.

Invasive mould disease in haematological patients

A B S T R A C T

Invasive mould infections (IMI) are a persistent problem with high morbidity and mortality rates among patients receiving chemotherapy for hematological malignancies and hematopoietic stem cell transplant recipients. Management of IMI in this setting has become increasingly complex with the advent of new antifungal agents and diagnostic tests, which have resulted in different therapeutic strategies (prophylactic, empirical, pre-emptive, and directed). A proper assessment of the individual risk for IMI appears to be critical in order to use the best prophylactic and therapeutic approach and increase the survival rates. Among the available antifungal drugs, the most frequently used in the hematologic patient are fluconazole, mould-active azoles (itraconazole, posaconazole and voriconazole), candins (anidulafungin, caspofungin and micafungin), and lipid formulations of amphotericin B. Specific recommendations for their use, and criteria for selecting the antifungal agents are discussed in this paper.

© 2014 Published by Elsevier España, S.L.U. on behalf of Revista Iberoamericana de Micología.

La enfermedad fúngica invasora (EFI) por hongos filamentosos ha aumentado en frecuencia durante la última década^{12,14,21}. Este incremento se debe, por una parte, a la existencia de un mayor número de pacientes en riesgo, por someterse a tratamientos inmunosupresores o terapias invasivas y, por otra, a la mejora de los

métodos diagnósticos microbiológicos y de las pruebas de imagen, especialmente la tomografía axial computarizada de alta resolución (TACAR). Sin embargo, a pesar del diagnóstico más precoz y del uso de los nuevos antifúngicos la EFI continúa asociándose con una elevada morbimortalidad. La tasa de mortalidad media relacionada con la aspergilosis invasora (AI) es superior al 50% en algunos grupos de pacientes hematológicos, como los pacientes con leucemia aguda o los receptores de trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH).

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: isabelruizcamps@gmail.com (I. Ruiz-Camps).

Aunque el agente etiológico más frecuente continúa siendo *Aspergillus fumigatus*, el número de especies capaces de causar enfermedad invasora ha aumentado considerablemente. Así, en los últimos años se han incrementado las infecciones por otras especies de *Aspergillus*, como también las causadas por los géneros *Fusarium*, *Scedosporium* y los hongos mucorales. Estas infecciones son más difíciles de diagnosticar y tratar, ya que estos hongos emergentes suelen ser más resistentes a los antifúngicos disponibles, por lo que se asocian con una mayor mortalidad¹⁹.

Aspergilosis invasora en el paciente hematológico

Epidemiología

Las características de la EFI en los pacientes oncohematológicos están en constante evolución. Mientras en la década de 1980 la candidiasis era la micosis más prevalente, la generalización del uso profiláctico del fluconazol a principios de la década de 1990 dio lugar a un notable descenso de la EFI por levaduras. Sin embargo, la EFI por hongos filamentosos (EFI-HF) en general, y la AI en particular, ha continuado siendo un importante problema, particularmente en los pacientes con leucemias agudas mieloblásticas y linfoblásticas (LAM, LAL), en los síndromes mielodisplásicos de alto riesgo (SMD) y en los pacientes sometidos a TPH alogénico (alo-TPH).

La incidencia de EFI-HF probada o probable en los pacientes hematológicos de riesgo oscila entre el 4 y el 22%, tratándose de AI en la mayoría de los casos. Sin embargo, la verdadera dimensión del problema puede ser aún mayor, ya que es sabido que los métodos diagnósticos actuales no son suficientemente sensibles para detectar todos los casos de AI/EFI-HF en el huésped inmunodeprimido. En la mayor serie de autopsias (n = 1.017) en pacientes con hemopatías malignas del MD Anderson Cancer Center, durante el periodo 1989-2003, la proporción de EFI probada por necropsia fue del 31%, la mayoría de las cuales (75%) se diagnosticaron en ese momento^{3,13}.

Respecto a las especies de *Aspergillus*, aunque en otros países europeos se ha encontrado un significativo aumento de AI por especies como *A. flavus* o *A. terreus*, en nuestro país la predominante como patógeno en el paciente hematológico sigue siendo *A. fumigatus*¹.

Factores de riesgo

Los principales factores de riesgo asociados al desarrollo de AI en el paciente hematológico se pueden agrupar en aquellos que dependen del paciente y su situación clínica (factores del huésped), los relacionados con el tratamiento recibido, los específicos de los pacientes que se someten a un trasplante hematopoyético (procedimiento, donante, complicaciones), los relativos a las condiciones medioambientales y, finalmente, los derivados de la patogenicidad o virulencia intrínseca de cada especie de *Aspergillus* (tabla 1).

El principal factor de riesgo del huésped es la neutropenia profunda y prolongada. Está bien establecido que a partir de unos 10 días de neutropenia el riesgo de aspergilosis se incrementa en relación directa con la duración de la neutropenia^{3,7,9,15,19,23,24,33}. Además, la neutropenia inducida por quimioterapia se asocia con linfopenia (particularmente la de las poblaciones T), así como con alteraciones del sistema mononuclear fagocítico, que constituyen también factores de riesgo para el desarrollo de AI. Determinadas enfermedades hematológicas (LAM, LAL, SMD, aplasia medular, mieloma múltiple), el estatus de enfermedad avanzada (presentación, enfermedad refractaria al tratamiento, recidiva) y la mayor edad del paciente suponen también mayor riesgo relativo de AI. Algunos factores biológicos, como la hiperglucemia persistente,

Tabla 1
Principales factores de riesgo en la aspergilosis invasora

Dependencia	Factor de riesgo
Huésped	Neutropenia (profunda y prolongada) Linfopenia (particularmente T) Monocitopenia Diagnóstico de LAM, LAL, SMD, AM o MM Enfermedad en fase avanzada (inicio, refractariedad, recidiva) Edad avanzada Sobrecarga de hierro Hiperglucemia persistente Acidosis Malnutrición Deficiente estado general Disfunción renal Disfunción hepática Enfermedad pulmonar subyacente Antecedente de aspergilosis invasora previa Historia de transfusiones de hemoderivados repetidas Polimorfismos del paciente (vg, en ciertos alelos del gen del plasminógeno) ^a
Tratamiento	Esteroides (dosis altas, duración prolongada) Tratamiento de inducción, reinducción o rescate Análogos de las purinas (fludarabina, otros) Citarabina (dosis intermedias o altas) Radioterapia (dosis altas) Anticuerpos monoclonales (alemzumab, otros) Globulina antitímocítica (ATG)
Trasplante	Células progenitoras de cordón umbilical Donante no emparentado Donante parcialmente incompatible (disparidad HLA, haplo-idéntico) Selección de CD34/depleción T EICH aguda grado II-IV/III-IV EICH crónica extensa Serología CMV: paciente positivo o paciente negativo con donante positivo Enfermedad por CMV Infección por virus respiratorios (VRS, influenza, parainfluenza) Polimorfismos del donante (vg, haplotipo S4 de los TLRs) ^a
Medio ambiente	Proximidad a áreas de construcción o remodelación Estancia en habitaciones sin filtros HEPA Estancia en habitaciones sin flujo laminar Verano Diferencias geográficas
Hongo	Especie de <i>Aspergillus</i>

AM: aplasia medular; CMV: citomegalovirus; EICH: enfermedad del injerto contra el huésped; LAL: leucemia aguda linfoblástica; LAM: leucemia aguda mieloblástica; MM: mieloma múltiple; SMD: síndrome mielodisplásico; VRS: virus respiratorio sincitial.

^a Genes que codifican proteínas relevantes en la respuesta inmune frente a la infección fúngica

la acidosis o la malnutrición pueden influir de forma adversa sobre los mecanismos inmunitarios del paciente y aumentar el riesgo de sufrir AI. Un deficiente estado general y la existencia de disfunciones orgánicas (renal y hepática, pulmonar fundamentalmente) favorecen también la presentación de AI. El antecedente de AI es otro factor predisponente bien conocido. Aproximadamente un 30-50% de los pacientes con AI previa presentan una reactivación durante un nuevo episodio de neutropenia o durante un trasplante si no se ha empleado la profilaxis secundaria adecuada.

Entre los factores de riesgo asociados al tratamiento destacan la quimioterapia de inducción o de rescate de las leucemias agudas (frente a las fases de consolidación o intensificación), y la corticoterapia prolongada o a altas dosis. Varios estudios han demostrado que los corticoides reducen la respuesta inmune del huésped frente a *Aspergillus* mediante la alteración de la capacidad del macrófago alveolar para eliminar las conidias fúngicas fagocitadas y la disminución de la producción de citocinas y quimiocinas proinflamatorias, importantes para el reclutamiento de neutrófilos y

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3418757>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3418757>

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