

Enfermedad maligna hematológica e infecciones fúngicas: ¿aporta algo en el año 2001 la Micología?

Amalia del Palacio*, M^a Sol Cuétara** y M^a Cruz Ortiz***

*Servicio de Microbiología. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid. **Servicio de Microbiología. Hospital Severo Ochoa. Leganés.

***Servicio de Hematología. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid.

En sentido amplio, el paciente inmunosuprimido tiene alterada su capacidad fagocítica, inmunidad humoral o celular que incrementa el riesgo de complicaciones infecciosas.

En los últimos 20-30 años se ha incrementado el número de pacientes inmunocomprometidos debido a inmunodeficiencias primarias o secundarias y al uso de agentes inmunosupresores y quimioterápicos que deprimen uno o más componentes del sistema inmune. Esta situación ha derivado en un aumento notable de las complicaciones infecciosas teniendo especial relevancia las infecciones fúngicas invasoras (IFI).

El tratamiento de las enfermedades hematológicas malignas produce inmunosupresión y muy frecuentemente episodios de neutropenia que en la leucemia mieloide aguda (LMA) es obligada y profunda constituyéndose en la enfermedad hematológica con el más alto riesgo de IFI.

Aunque no se conoce la incidencia exacta de las IFI en pacientes hematológicos neutropénicos (secundarios a quimioterapia) sabemos su importante morbilidad por lo que en principio parece lógico intentar su prevención, aunque el tipo, inicio y la duración de la misma por ahora permanece controvertido. En un reciente estudio retrospectivo, la mortalidad a los tres meses del diagnóstico en pacientes con aspergilosis pulmonar invasora (API) fue del 64% debiéndose en parte a técnicas inadecuadas de diagnóstico y por tanto al retraso sustancial del inicio del tratamiento.

Sí conocemos en cambio factores de riesgo de IFI que nos permiten estadiar a los pacientes en tres grupos (bajo, intermedio y alto) en función básicamente de la enfermedad de base (leucemia linfoblástica aguda infantil y linfoma serían de bajo riesgo y LMA de alto), grado y duración de la neutropenia, dosis y duración de tratamiento corticosteroideo (deterioro de la función de macrófagos), colonizaciones micóticas, dosis altas de citarabina (mucositis y subsecuente disrupción de barreras mucosas) y fludarabina (disminución de linfocitos CD4). En lo que al trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) se refiere, el autoTPH no aumenta el riesgo de IFI y sí la

enfermedad injerto contra huésped (EICH) subsecuente al aloTPH.

Las manifestaciones clínicas de las IFI son inespecíficas y poco expresivas o ausentes en los estadios iniciales. Se considera la posibilidad de su existencia por el sólo hecho de persistencia de fiebre en el paciente neutropénico tras 5-7 días de antibioterapia de amplio espectro tras la exclusión razonable de otras causas responsables de fiebre. De hecho es práctica habitual considerar a estos pacientes candidatos a tratamiento con anfotericina B, pues a su vez la precocidad en su instauración determina en buena medida el éxito terapéutico. Ahora bien, no sabremos si la resolución de la fiebre se debe al antifúngico o a la coincidencia con la recuperación de la neutropenia, pues se estima que el 33% de los pacientes de alto riesgo tienen IFI. Una altísima proporción de IFI en pacientes neutropénicos se adquiere por inhalación, manifestándose la micosis como formas preferentemente pulmonares (*Aspergillus* sp., zigomicetos, *Fusarium* sp., *Scedosporium* sp., etc.) y menos frecuentemente como formas con participación inicial en los senos paranasales (causadas por las mismas especies mencionadas).

Además de la escasa o nula expresividad clínica-radio-lógica inicial (la radiografía de tórax habitualmente es normal), la situación de trombopenia de frecuente coincidencia en estos pacientes, puede vetar la realización de una biopsia transbronquial (BTB) pulmonar con fines diagnósticos.

Por tanto, la estrategia se debe centrar en la disponibilidad de procedimientos diagnósticos rápidos y no cruentos que permitan una intervención terapéutica precoz y específica sin perjuicio obviamente de la BTB si ésta fuera posible.

En este sentido la tomografía computadorizada (TC) torácica es una prueba diagnóstica mayor, siendo el signo del halo (nódulo fúngico central rodeado por un anillo hemorrágico y necrosis coagulativa) altamente indicativo de API, aparece durante el período neutropénico y con radiografía de tórax normal. El signo del menisco, expresión de cavitación pulmonar, también es altamente sugestivo de API, pero es de aparición más tardía coincidiendo con la recuperación medular y por tanto pierde su interés para el diagnóstico precoz de API. Se puede afirmar que la TC torácica realizada prospectivamente y de forma temprana en pacientes neutropénicos febriles con riesgo de aspergilosis tiene un valor predictivo positivo de casi 100% y se adelanta entre una y tres semanas a los hallazgos típicos vistos en radiología convencional.

En cuanto al espectro de agentes etiológicos de IFI en neutropénicos, han sido en orden decreciente clásicamente causadas por *Candida* sp., seguida de hongos filamen-

Correspondencia: Dra. A. del Palacio.
Servicio de Microbiología.
Hospital Universitario 12 de Octubre.
Carretera de Andalucía Km 5.4
28041 Madrid.
e-mail: apalacioh@hdoc.insalud.es

Manuscrito recibido el 11-7-2001; aceptado 18-7-2001.

Enferm Infecc Microbiol Clin 2001; 19: 293-295.

tosos como *Aspergillus* sp., *Fusarium* sp., zigomicetos, etc.

Algunas especies como por ejemplo *Scedosporium prolificans* han emergido con una cierta repartición geográfica (para la que no se ha encontrado explicación) en España, Australia y California y plantea serios problemas de manejo terapéutico por ser inherentemente resistente *in vitro* e *in vivo* a prácticamente todos los antifúngicos disponibles.

En estos últimos años ha habido un cambio en la prevalencia de las especies infectantes que ha sido atribuida a la utilización profiláctica generalizada del fluconazol y probablemente a otros factores: las infecciones sistémicas debidas a *Candida* sp han decrecido, pero claramente han emergido *C. krusei*, *C. glabrata* y otras especies *no albicans* como agentes patógenos, conjuntamente con el grupo de hongos filamentosos a la cabeza del cual se encuentra *Aspergillus fumigatus*. En un estudio post-mortem realizado en Europa, el aumento de IFI en enfermos neutropénicos es consecuencia directa del aumento de aspergilosis invasora.

Pero no todos los enfermos neutropénicos tienen el mismo riesgo de padecer IFI. De los referidos previamente los dos más importantes son la neutropenia severa y mantenida (< 500 neutrófilos/mm³ durante más de 21 días) y el tratamiento con altas dosis de corticosteroides durante más de 2 semanas. A estos factores de riesgo endógeno habría que añadir como factor exógeno la existencia de obras en el hospital que pueden dar lugar a infección nosocomial en esta población de riesgo, fundamentalmente por *Aspergillus* sp y *S. prolificans*.

¿Qué tendríamos que aportar los microbiólogos -micólogos en este caso- en el manejo de estos enfermos? La respuesta parece clara: tendríamos que aportar procedimientos diagnósticos que fueran muy sensibles, específicos, con altos valores predictivos positivos y negativos y sobre todo que fuesen tempranos para que se pudiese instaurar un tratamiento anticipado antifúngico dirigido y específico de tal manera que estos procedimientos diagnósticos tuvieran un impacto beneficioso terapéutico. Pero desgraciadamente estamos lejos de esto si seguimos utilizando los procedimientos clásicos micológicos: visión directa y cultivo. Así, por ejemplo, en el diagnóstico de API estos procedimientos utilizando secreciones respiratorias tienen una sensibilidad diagnóstica baja (en torno al 15%) y aparecen tardíamente en el curso clínico de la enfermedad, y hay además un escollo diagnóstico: el cultivo y la visión directa no diferencian entre colonización e invasión. Para establecer con certeza la existencia de IFI se requiere utilizar procedimientos invasores con la finalidad de obtener tejidos para efectuar estudios combinados histológicos y microbiológicos (cultivo). Es decir que la prueba diagnóstica de referencia es evidenciar histológicamente que exista invasión tisular (mediante biopsias, aspirados con aguja, necropsias, etc.) por hongos filamentosos o levaduras y únicamente el cultivo permite identificar el agente etiológico. Por consiguiente, las IFI son difíciles de diagnosticar precozmente y es difícil tener certeza absoluta *premortem*, pues estos procedimientos diagnósticos agresivos están generalmente contraindicados en estos enfermos por encontrarse en situaciones muy críticas y con intensa trombopenia. Cuando el diagnóstico es tardío, el tratamiento antifúngico no conduce

al éxito. Pero, por otro lado, se requiere tener evidencia fiable de infección fúngica para no establecer indicaciones de tratamiento no justificadas. Esta falta de definición y estandarización de IFI ha conducido a que se establezcan consensos por grupos de expertos de la EORTC (*European Organization Research Treatment Cancer*) en Europa conjuntamente con NIAID (*National Institute of Allergy and Infectious Diseases*) en EE.UU. en enfermos con cáncer y TPH, para ser utilizados en estudios de investigación clínica, coincidiendo, pues, en que se requiere el estudio combinado histológico y micológico en que se demuestre invasión fúngica tisular con cultivos positivos para establecer el diagnóstico de IFI. Otras definiciones también han sido establecidas por estos grupos de expertos como por ejemplo IFI posible o probable y resultan ser importantes para comprender en profundidad el diagnóstico, epidemiología y actitudes terapéuticas en enfermos oncológicos, leucémicos y con TPH.

El diagnóstico de las infecciones profundas por *Candida* sp. es difícil ya que muchos casos no se asocian con fungemia. Se considera que con los nuevos sistemas semiautomáticos de hemocultivos se diagnostican aproximadamente el 60% de los casos que cursan con candidemia, por lo que se comprende que haya habido interés en el desarrollo de pruebas inmunológicas (detección de mananos y anticuerpos) que han dado resultados erráticos y decepcionantes.

Por ello se han desarrollado pruebas de biología molecular con la finalidad de demostrar ADN fúngico en sangre, utilizándose cebadores universales que pueden amplificar ADN de la mayoría de patógenos fúngicos y ulteriormente se utilizan sondas específicas de género o especie con la finalidad de aumentar la especificidad y sensibilidad de la pruebas. Estas pruebas son más sensibles que los hemocultivos y tienen además un alto valor predictivo negativo. En el futuro este tipo de prueba podría generalizarse en poblaciones de riesgo y permitir la instauración inmediata de el tratamiento antifúngico. Incluso sería posible que esta estrategia resultase tener una relación costo-beneficio superior al administrar profilaxis antifúngica a todos los individuos de riesgo, y seguramente sería mejor que la utilización de terapia empírica. Otra aproximación diagnóstica de IFI por *Candida* sp. sería la utilización de estudios de colonización superficiales en cultivos de vigilancia semicuantitativos realizados semanalmente, puesto que en las poblaciones de alto riesgo la colonización es un factor significativo para predecir IFI, siendo más alto el riesgo si más de un lugar anatómico está colonizado o si la colonización es muy intensa, o si la especie cultivada es *Candida tropicalis*.

Hasta hace unos años no se disponía de ninguna prueba microbiológica que permitiese hacer un diagnóstico temprano de la aspergilosis invasora (AI) en neutropénicos con la finalidad de instaurar una terapia antifúngica adelantada y específica, que pudiese por consiguiente incidir favorablemente en la evolución. El diagnóstico temprano es esencial para poder instaurar tratamiento antifúngico con alguna posibilidad de éxito. Diversos estudios demuestran que la mortalidad atribuida a la API es mayor del 90% cuando la infección se diagnostica y trata después de 10 días de la aparición del primer signo clínico y radiológico, descendiendo al

40% cuando, por el contrario, el tratamiento se instaura tempranamente.

La aspergilosis, a diferencia de la candidiasis, se adquiere por inhalación por lo que se comprende que los alveolos pulmonares y senos paranasales puedan colonizarse y ulteriormente infectarse en neutropénicos que además tienen afectada la función de los macrófagos por la utilización en estos enfermos de corticosteroides. Los enfermos con leucemia aguda y los enfermos con TPH alogénico constituyen el grupo de mayor riesgo de afectación por AI, y recientemente ha sido sugerido que altas dosis de citarabina o bien la administración de fludarabina pueden ser factores específicos de predisposición por sí mismos. Previamente hemos comentado la baja rentabilidad de los cultivos respiratorios para establecer el diagnóstico de AI. En cuanto a los hemocultivos suelen ser persistentemente negativos y cuando excepcionalmente son positivos (auténtica aspergilosis, es decir, se ha excluido la contaminación fortuita) suelen ocurrir muy tardíamente (1 día antes del *exitus* o incluso en la necropsia), incluso en enfermos de altísimo riesgo. Hace 20 años, en un estudio retrospectivo realizado en enfermos con leucemia aguda y coincidiendo con un brote de aspergilosis nosocomial por obras pareció quedar establecido como una herramienta útil la realización de cultivos nasales prospectivos de vigilancia para establecer el diagnóstico de API. Ulteriormente estos datos no siempre han sido confirmados, por lo que no se pueden recomendar de forma fehaciente.

Los enfermos neutropénicos intensamente inmunosuprimidos no tienen capacidad para generar anticuerpos por lo que las técnicas serológicas habituales no resultan útiles para diagnosticar AI.

Desde hace unos años ha quedado establecido en Europa la utilidad del diagnóstico prospectivo serológico de AI mediante detección de antígenos circulantes (galactomanano) en suero, orina y lavados broncoalveolares (LBA), aunque la detección en orina y LBA no tienen el mismo valor.

El galactomanano es un componente de la pared celular de *Aspergillus* sp. y es el principal exoantígeno que se libera durante la invasión tisular y se encuentra en neutropénicos con AI. La utilización en suero de una técnica ELISA de doble sándwich (Platelia, Bio Rad) con un límite de detección muy bajo (1 ng/ml), cuando es utilizada bisemanalmente y de forma prospectiva permite hacer el diagnóstico de AI de forma anticipada, ya que la antigenemia precede a los signos clínicos y radiológicos en un 65% aproximadamente e incluso a la fiebre en la mitad de los casos. La técnica realizada en suero tiene una sensibilidad muy elevada (93%) y una especificidad, valor predictivo positivo y negativo, con una eficacia global que se sitúan alrededor también del 93%. En la práctica posibilita el diagnóstico de AI una a dos semanas antes de lo

que se conseguiría con procedimientos micológicos clásicos y puede ser utilizado como marcador en la monitorización con terapia antifúngica. Es destacable que en enfermos pediátricos existe una alta incidencia de resultados falsos positivos y que esta técnica no está validada en otros grupos de riesgo de AI (pacientes con sida, trasplantes de órgano sólido, enfermedad granulomatosa crónica, etc). Incluso algún grupo de investigadores centro-europeos han sugerido que el estudio prospectivo de antigenemia de *Aspergillus* reduciría la utilización de antifúngicos de amplio espectro en enfermos neutropénicos siendo pues favorable la relación costo/beneficio.

Las técnicas de biología molecular (PCR) son prometedoras para el diagnóstico de AI, aunque la detección por técnica de PCR en suero o plasma es más tardía que la antigenemia. Un inconveniente de PCR de *Aspergillus* es que cuando se utilizan LBA, esta técnica no diferencia entre colonización e invasión fúngica. Las técnicas moleculares (PCR) de *Aspergillus* son más sensibles y específicas que la detección de galactomanano y quizás en un futuro puedan utilizarse para la monitorización terapéutica.

En cuanto a las pruebas de sensibilidad *in vitro* resultan muy difíciles de interpretar a nivel de un paciente individual ya que intervienen una multitud de factores (farmacocinética, situación inmunológica del paciente, lugar anatómico infectado y gravedad de la infección, etc).

Las cepas que definimos como resistentes con la tecnología actual se asocian de forma significativa con fracaso terapéutico. Un resultado de "sensible" por el contrario no garantiza el éxito terapéutico.

De cara al futuro es posible que la epidemiología de las infecciones fúngicas en neutropénicos siga cambiando como consecuencia de la introducción de antifúngicos de mayor espectro. Se puede predecir que habrá más desarrollo tecnológico y se introducirán procedimientos diagnósticos más sensibles, rápidos y específicos basados en técnicas de biología molecular o detección de antígenos y que los procedimientos clásicos basados en cultivos quedarán relegados. Estos procedimientos diagnósticos permitirán instaurar un tratamiento antifúngico adelantado e incluso servirán para monitorizar y establecer la duración del mismo. Posiblemente estas pruebas tengan un elevado valor predictivo negativo, de tal manera que posibiliten el que los antifúngicos sean utilizadas de forma más racional.

Mientras tanto nos tendremos que contentar realizando un diagnóstico basado en la utilización conjunta de TC de alta resolución, utilizando marcadores bioquímicos, detección de antígenos fúngicos, definiendo y estudiando los grupos de máximo riesgo para contraer IFI e intentando reducir y controlar la adquisición de IFI por factores externos medioambientales.