

Ponencia

Prevención de las infecciones fúngicas de origen endógeno

M. Rovira y E. Carreras

Sección de Trasplante Hematopoyético, Servicio de Hematología, Institut Clínic de Malalties Hemato-Oncològiques, Hospital Clínic, IDIBAPS, Universitat de Barcelona, Barcelona

INTRODUCCIÓN

Las infecciones son la principal causa de muerte en los pacientes afectos de hemopatías malignas y en aquéllos con enfermedades que cursan con neutropenia prolongada (1). La disponibilidad de antibióticos cada vez más efectivos y con un espectro de acción más amplio, y su empleo empírico precoz en el tratamiento de los episodios febriles, ha reducido notablemente la morbilidad y la mortalidad por las infecciones bacterianas (2). De forma similar, la disponibilidad de métodos de diagnóstico precoz y la eficacia de los actuales antivirales ha reducido a su vez la morbimortalidad debida a infecciones por virus del grupo herpes (3). Por el contrario, la dificultad en establecer un diagnóstico precoz y la toxicidad y limitada eficacia de los antifúngicos de que disponíamos hasta ahora, han hecho que las infecciones fúngicas invasoras se hayan convertido en una de las principales complicaciones de estos pacientes. De hecho, las infecciones fúngicas invasoras son la primera causa de muerte infecciosa en los pacientes sometidos a un trasplante de progenitores hematopoyéticos. Además, diversos estudios han demostrado que, a lo largo de los últimos años, la incidencia y la mortalidad de las infecciones fúngicas invasoras, en especial las producidas por *Aspergillus* spp. y otros hongos filamentosos, han continuado aumentando paulatinamente (4, 5). En este contexto es obligada la adopción de todas aquellas medidas preventivas de probada eficacia que permitan reducir la incidencia de estas infecciones.

Las infecciones fúngicas invasoras en los pacientes con hemopatías se deben a la alteración de uno o más de los mecanismos de defensa habituales del organismo, como son la rotura de las barreras anatómicas del organismo (aparato digestivo, piel y macrófagos alveolares), una inadecuada capacidad de fagocitosis y una alteración de la inmunidad celular y humoral. Dichos mecanismos se alteran debido a la acción de la quimioterapia, la radioterapia, la existencia de la enfermedad del injerto contra el huésped en el caso del trasplante de progenitores hematopoyéticos, la colocación de catéteres venosos centrales, la administración de esteroides y la neutropenia. La frecuente asociación de varios factores en un mismo paciente explica la elevada incidencia de infecciones fúngicas en este grupo de enfermos.

La mayoría de las infecciones fúngicas invasoras en estos pacientes son producidas por *Candida* spp. y *Aspergillus* spp. Es de destacar que en los últimos años se ha asistido a un incremento de infecciones por otros hongos hialinos (*Fusarium*, *Scedosporium*), dematiáceos (*Alternaria*, *Bipolaris*), mucorales y levaduriformes (*Cryptococcus*, *Trichosporon*). *Candida* spp. coloniza de forma habitual la piel y las mucosas, por lo que suele producir infecciones de origen endógeno. Por el con-

trario, *Aspergillus* spp. y el resto de hongos filamentosos son ubicuos en la naturaleza, por lo que producen infecciones de origen exógeno, siendo la inhalación la vía habitual de adquisición (6).

Una vez conocidas las vías de adquisición, endógena o exógena, las medidas profilácticas deben basarse, por un lado, en eliminar los agentes adquiridos o colonizantes antes de que produzcan infección (prevención de origen endógeno), y por otro en evitar la adquisición de nuevos agentes (prevención de las infecciones de origen exógeno). Esta última vía de adquisición, la exógena, se previene evitando la exposición o bien mediante el aislamiento ambiental.

PREVENCIÓN DE LAS INFECCIONES DE ORIGEN ENDÓGENO

La prevención de las infecciones de origen endógeno es lo que se denomina descontaminación o quimioprofilaxis. Su fundamento es que el aparato digestivo es la principal puerta de entrada de las infecciones por *Candida* spp., debido a la alteración de las barreras mucosas durante las fases de neutropenia o de enfermedad del injerto contra el huésped intestinal. Por tanto, la eliminación de la flora que habitualmente coloniza el intestino sería un factor fundamental de la profilaxis antifúngica en estos pacientes. A lo largo de los años, dicha descontaminación se intentó lograr con diversos agentes, entre ellos soluciones de amfotericina B, nistatina y determinados azoles, como el clotrimazol y el ketoconazol (7-9), pero todos fracasaron por diversos motivos (mala tolerabilidad, biodisponibilidad dudosa, no reducción de las infecciones fúngicas invasoras). Fue necesaria la introducción del fluconazol para poder lograr los primeros resultados beneficiosos. Dicho azol se ha mostrado claramente eficaz en la profilaxis de las infecciones por *Candida* spp. (10, 11), a pesar de no ser efectivo frente a algunas especies, como *Candida glabrata* o *Candida krusei*, e interferir con los sistemas enzimáticos hepáticos dependientes del citocromo P-450. Sin embargo, aunque su eficacia está probada, quedan cuestiones por resolver. En primer lugar, un tema a debatir es si la profilaxis con fluconazol debe realizarse de forma universal en todo paciente con hemopatía maligna o bien únicamente en aquellos de alto riesgo. Una aproximación razonable es, de acuerdo con la extensa literatura, administrar fluconazol sólo en el subgrupo de pacientes en que la incidencia esperable de infecciones fúngicas invasoras sin profilaxis antifúngica sea superior al 15%. Es en este subgrupo donde está demostrado que el fluconazol reduce la incidencia de infecciones profundas, el empleo empírico de amfotericina B y la mortalidad atribuible a infección fúngica. Otra observación interesante es que en los receptores de un trasplante de progenitores hematopoyéticos (tanto autólogo como alogénico) el empleo de fluconazol hasta el día +75 postrasplante reduce la incidencia de infecciones por *Candida* spp., la mortalidad por este agente a corto y largo plazo, la incidencia de enfermedad del injerto contra el huésped intestinal grave y, en conjunto, aumenta de forma significativa la supervivencia de los pacientes que han recibido profilaxis con fluconazol (12). Un segundo tema a debate es la dosis a administrar como profilaxis. De hecho, la habitualmente utilizada es la de 400 mg/día, establecida de acuerdo con los estudios iniciales, que distribuyeron a los pacientes de forma aleatoria para recibir fluconazol a estas dosis o placebo, demostrándose su eficacia (11, 12). Es de señalar que dosis menores de fluconazol (50-200 mg/día) también parecen ser efectivas (13, 14), pero hay menos experiencia con su empleo y no se recomiendan en pacientes de alto riesgo.

Como resumen, hoy día debe recomendarse el empleo de fluconazol profiláctico en los receptores de un trasplante de progenitores hematopoyéticos alogénico o autólogo en el que sea previsible una larga neutropenia, hayan presentado una intensa mucositis o hayan recibido recientemente análogos de las purinas (15). Aunque no está incluida en las recomendaciones del CDC, parece lógico hacer extensible esta medida a los pacientes con un riesgo elevado de desarrollar esta complicación, como por ejemplo los afectos de una leucemia mieloblástica aguda durante la fase de inducción a la remisión con quimioterapia.

Dado que el fluconazol es ineficaz para la prevención de infecciones por hongos filamentosos, en especial por *Aspergillus* spp., se han realizado diversos estudios para valorar la eficacia del itraconazol (en cápsulas o en solución) frente a placebo (16, 17), amfotericina B oral (18) y fluconazol (19, 20). Según los resultados, el itraconazol parece efectivo para reducir la incidencia de infecciones fúngicas invasoras, aunque no está claro que ello tenga impacto sobre la supervivencia (21). Es necesario administrarlo en solución oral (2,5 mg/kg cada 8-12 horas), no en cápsulas, dado que su efectividad se correlaciona con las concentraciones plasmáticas, y se recomienda una dosis de carga para alcanzar concentraciones óptimas de forma rápida. Lamentablemente, dichas dosis son mal toleradas y un número considerable de pacientes se ven forzados a abandonar el tratamiento. Por todo ello, a pesar de que aún no se han publicado recomendaciones al respecto, parece razonable ofrecer esta modalidad de profilaxis a los pacientes con un elevado riesgo de presentar infecciones por

Aspergillus spp., recordando que su administración deberá mantenerse hasta que se haya recuperado la fase de inmunodepresión. Recientemente se ha publicado un interesante estudio aleatorizado que comparaba itraconazol por vía intravenosa u oral con fluconazol por vía intravenosa u oral como profilaxis en pacientes sometidos a un trasplante de progenitores hematopoyéticos alogénico (22). En la rama de pacientes que recibieron itraconazol hubo, de forma significativa, menos infecciones fúngicas probadas; sin embargo, no se hallaron diferencias en la mortalidad entre los dos grupos, aunque en el de itraconazol hubo menos mortalidad relacionada con infección fúngica.

Dadas las dificultades para el cumplimiento de una profilaxis de este tipo, algunos autores opinan que en estos pacientes se debería hacer un esfuerzo por realizar un diagnóstico precoz y una terapia anticipada (23).

En el momento actual disponemos ya de un nuevo azol, el voriconazol, y en un futuro próximo es posible que contemos en la práctica clínica habitual con otros, como el posaconazol y el ravuconazol (24). Hay muy poca información sobre el papel profiláctico de estos agentes, pero dado el conocimiento de la efectividad del voriconazol en el tratamiento de la aspergilosis invasora (25) es muy posible que sean útiles también en su profilaxis. Sólo se dispone de resultados preliminares de un estudio comparativo entre caspofungina e itraconazol (26), y se están comparando, entre otros, voriconazol con fluconazol y posaconazol con fluconazol o itraconazol.

BIBLIOGRAFÍA

1. Winston, D.J. *Infections in bone marrow transplant recipients*. En: Mandell, G.L., Bennett, J.E., Dolin, R. (Eds.). *Principles and Practices of Infectious Diseases*, 4th ed. Churchill Livingstone, New York 1995; 2717-2722.
2. Viscoli, C. *Management of infection in cancer patients. Studies of the EORTC International Antimicrobial Therapy Group (IATG)*. Eur J Cancer 2002; 38 (Suppl. 4): S82-S87.
3. Chou, S. *Cytomegalovirus infection*. Curr Opin Infect Dis 1992; 5: 427-432.
4. Lin, S.J., Schranz, J., Teutsch, S.M. *Aspergillosis case-fatality rate: Systematic review of the literature*. Clin Infect Dis 2001; 32: 358-366.
5. Marr, K.A., Carter, R.A., Crippa, F., Wald, A., Corey, L. *Epidemiology and outcome of mould infections in hematopoietic stem cell transplant recipients*. Clin Infect Dis 2002; 34: 909-917.
6. Garner, J.S. *Guideline for isolation precautions in hospitals. Part I. Evolution of isolation practices*, Hospital Infection Control Practices Advisory Committee. Am J Infect Control 1996; 24: 24-31.
7. Hann, I.M., Corringham, R., Keaney, M. y cols. *Ketoconazole versus nystatin plus amphotericin B for fungal prophylaxis in severely immunocompromised patients*. Lancet 1982; i: 826-829.
8. Owens, M., Nightingale, C., Schweitzer, R., Schauer, P., Dekker, P., Quintiliani, R. *Prophylaxis of oral candidiasis with clotrimazole troches*. Arch Intern Med 1984; 144: 290-223.
9. Donnelly, P.J., Starke, J.D., Galton, A.G., Catovsky, D., Goldman, J.M., Darrell, J.H. *Oral ketoconazole and amphotericin B for the prevention of yeast colonization in patients with acute leukemia*. J Hosp Infect 1984; 5: 83-91.
10. Kanda, Y., Yamamoto, R., Chizuka, A. y cols. *Prophylactic action of oral fluconazole against fungal infection in neutropenic patients. A meta-analysis of 16 randomized, controlled trials*. Cancer 2000; 89: 1611-1625.
11. Goodman, J.L., Winston, D.J., Greenfield, R.A. y cols. *A controlled trial of fluconazole to prevent fungal infections in patients undergoing bone marrow transplantation*. N Engl J Med 1992; 326: 845-851.
12. Marr, K.A., Seidel, K., Slavin, M.A. y cols. *Prolonged fluconazole prophylaxis is associated with persistent protection against candidiasis-related death in allogeneic marrow transplant recipients: Long-term follow-up of a randomized, placebo-controlled trial*. Blood 2000; 96: 2055-2061.
13. Arellano-Rodrigo, E., Rovira, M., Puig de la Bellacasa, J. y cols. *Low-dose (50 mg/day) fluconazole prevents invasive candidiasis in allogeneic-HCT*. Bone Marrow Transplant 2002; 29 (Suppl. 2): S245.
14. MacMillan, M.L., Goodman, J.L., DeFor, T.E., Weisdorf, D.J. *Fluconazole to prevent yeast infections in bone marrow transplantation patients: A randomized trial of high versus reduced dose and determination of the value of maintenance therapy*. Am J Med 2002; 112: 369-379.
15. *Guidelines for preventing opportunistic infections among hematopoietic stem cell transplant recipients*. Biol Blood Marrow Transplant 2000; 6: 659-713, 715, 717-727, 729-733.
16. Menichetti, F., Del Favero, A., Martino, P. y cols. *Itraconazole oral solution as prophylaxis for fungal infections in neutropenic patients with hematologic malignancies: A randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter trial*. Clin Infect Dis 1999; 28: 250-255.
17. Nucci, M., Biasoli, I., Akiti, T. y cols. *A double-blind, randomized, placebo controlled trial of itraconazole capsules as antifungal prophylaxis for neutropenic patients*. Clin Infect Dis 2000; 30: 300-305.
18. Harousseau, J.L., Dekker, A.W., Stamatoullas-Bastard, A. y cols. *Itraconazole oral solution for primary prophylaxis of fungal infections in patients with hematological malignancy and profound neutropenia: A randomized, double-blind, double-placebo, multicenter trial comparing itraconazole and amphotericin B*. Antimicrob Agents Chemother 2000; 44: 1887-1893.
19. Morgenstern, G.R., Prentice, A.G., Prentice, H.G., Ropner, J.E., Schey, S.A., Warnock, D.W. *A randomized controlled trial of itraconazole versus fluconazole for the prevention of fungal infections in patients with hematological malignancies*. UK Multicentre Antifungal Prophylaxis Study Group. Br J Haematol 1999; 105: 901-911.

20. Marr, K.A., Crippa, F., Leisenring, W. y cols. *Itraconazole vs. fluconazole for antifungal prophylaxis in allogeneic HSCT recipients: Results of a randomized trial.* Blood 2002; 100: 215.
21. Glasmacher, A., Hahn, C., Molitor, E., Marklein, G., Schmidt-Wolf, I. *Itraconazole for antifungal prophylaxis in neutropenic patients: A meta-analysis of 2181 patients.* 41 ICACC, American Society for Microbiology, Washington 2001; 378.
22. Winston, D.W., Maziarz, R.T., Chandrasekar, P.H. y cols. *Intravenous and oral itraconazole versus intravenous and oral fluconazole for long-term antifungal prophylaxis in allogeneic hematopoietic stem-cell transplant recipients.* Ann Intern Med 2003; 138: 705-713.
23. Wingard, J.R. *Antifungal chemoprophylaxis after blood and marrow transplantation.* Clin Infect Dis 2002; 34: 1386-1390.
24. Sheehan, D.J., Hitchcock, C.A., Sibley, C.M. *Current and emerging azole antifungal agents.* Clin Microbiol Rev 1999; 12: 40-79.
25. Herbrecht, R., Denning, D.W., Patterson, T.F. y cols. *Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis.* N Engl J Med 2002; 347: 408-415.
26. Mattiuzzi, G.N., Riehl, T.D., Pierce, S.R. y cols. *Intravenous itraconazole versus caspofungin for prophylaxis of invasive fungal infections in patients with acute myelogenous leukemia and myelodysplastic syndrome undergoing induction chemotherapy.* Blood 2002; 100: 332.