

INFECCIONES MICOTICAS EN EL PACIENTE INMUNOSUPRIMIDO

*Antonio Ríos Fabra **

Resumen de la Conferencia dictada en el VI Congreso Venezolano de Bioanálisis y VI Jornadas Científicas de la SVBE

RESUMEN

Las infecciones micóticas oportunistas representan una importante causa de morbi-mortalidad en pacientes inmunosuprimidos, cuya incidencia ha venido incrementándose progresivamente en las últimas décadas debido al uso indiscriminado de potentes antibióticos de amplio espectro, mayor empleo de técnicas invasivas, mayor sobrevida de pacientes oncológicos y la presencia de nuevas entidades patológicas.

El objetivo de esta revisión es enfocar tanto los aspectos etiológicos, diagnósticos como terapéuticos y especialmente preventivos que sirva de orientación práctica para el manejo de esta patología.

ABSTRACT

The opportunistic fungal infections are playing an increasing role in morbi-mortality on immunocompromised patients, specially in the last two decades with a major advances in technology, the use of potent broad spectrum antibacterial agents, the use of invasive diagnostic modalities, and increasing number of new pathologies.

This article focuses on the etiology, diagnostic, therapeutic options and specially prevention control measures of these fungal diseases.

Hasta la década de los 60, las infecciones micóticas oportunistas, eran consideradas como una rareza, sin embargo en los últimos 20 años, debido a un conjunto de factores: como la creación de las unidades de terapia intensiva, el empleo de potentes antibióticos de amplio espectro capaces de alterar la flora bacteriana normal del individuo, la utilización de técnicas invasivas para el control de los pacientes

mediante catéteres intravasculares, sondas, ventilación mecánica, etc; el aumento de la sobrevida de pacientes oncológicos gracias a esquemas quimioterápicos más agresivos que a su vez predisponen a períodos prolongados de neutropenia y finalmente la presencia de nuevas entidades patológicas como infecciones en pacientes con trasplante de órganos o con síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA); ha traído como consecuencia un aumento considerable de las infecciones micóticas: candidiasis, criptococosis, aspergilosis, histoplasmosis, incluso el surgimiento de infecciones por hongos considerados como "contaminantes", pero con un poder patógeno real en estos pacientes inmunosuprimidos, tal es el caso de: *Fusarium*, *Pseudallescheria*, *Trichosporum*, *Alternaria*, etc. (Tabla I).

De todas las infecciones micóticas descritas en los pacientes inmunosuprimidos, la candidiasis constituye la más frecuentemente aislada, siendo un microorganismo que coloniza la piel y diversas mucosas como la orofaringe, recto, vagina, etc; pero solo invade los catéteres, bajo circunstancias especiales como: colocación de sondas y catéteres, cirugía digestiva y la administración de antibióticos de amplio espectro y por tiempo prolongado que provocan una disrupción de la flora normal facilitando el sobrecrecimiento de la *Candida*.

Pacientes que han sido expuestos a la inhalación en el medio ambiente de conidias de *Aspergillus* y que a su vez tienen ciertos predisponentes como: neutropenia prolongada, utilización crónica de esteroides, etc, pueden presentarse con manifestaciones respiratorias de sinusitis o bronconeumonía por aspergilosis o lo que es peor aspergilosis diseminada con un alto índice de letalidad.

En individuos con trastornos metabólicos especialmente cetoacidosis diabética, pacientes politraumatizados, oncológicos o con SIDA, se puede presentar *Zigomicosis* localizada en heridas o tracto

* Médico Internista-Infectólogo. Jefe la Unidad de Micología. Servicio de Patología Clínica. Hospital Vargas de Caracas. Consultante de la Unidad de Infectología del Hospital Vargas de Caracas.

respiratorio superior, pero que puede evolucionar rápidamente hacia la necrosis, incluso con formas diseminadas con mortalidad cercanas al 100% (Tabla II).

Debido a la profunda y gradual inmunosupresión que se evidencia en los pacientes con SIDA, se describen con mayor frecuencia tanto a nivel mundial como en Venezuela, la reactivación de infecciones micóticas silentes hasta ese momento, pero que se presentan con características diseminadas o atípicas en la medida que el paciente se encuentra en mayor inmunosupresión, tal es el caso de criptococosis extrapulmonar, candidiasis esofágica, histoplasmosis diseminada, coccidioidomicosis y paracoccidioidomicosis extrapulmonar, etc. La presentación clínica y los parámetros de laboratorio, considerados característicos en otras entidades son generalmente ambiguos o están ausentes en estos pacientes. La terapéutica usualmente es de eficacia limitada, debido a la incapacidad de respuesta del huésped al tratamiento, con alto índice de toxicidad y efectos adversos, siendo necesaria la aplicación de terapias prolongadas, debido a las frecuentes recaídas e infecciones persistentes.

Se han descrito recientemente casos de infección diseminada por *Malassezia furfur* en individuos recibiendo hiperalimentación parenteral con emulsión lipídica, la cual provee de nutrientes esenciales (ácidos grasos de cadena larga) que favorece la sobreproliferación de estos microorganismos presentes en la piel y que penetran al torrente circulatorio a través de catéteres intravasculares.

Previo a sus manifestaciones invasivas, estas micosis se caracterizan por su afinidad de adherirse a superficies mucosas y cuerpos extraños como: catéteres, sondas, prótesis, etc; siendo en la mayoría de los casos necesario su extracción para poder erradicar al hongo.

El poder patógeno de estos microorganismos viene dado por endotoxinas, así como ciertas enzimas (proteasas, fosfolipasas y oxidorreductasas) que facilitan la invasión y lesión tisular, con alto grado de necrosis, especialmente la aspergilosis y mucormicosis.

Con el avance tecnológico de los últimos años, el descubrimiento y síntesis de drogas antimicrobianas para combatir las infecciones bacterianas, ha sido impresionante; sin embargo en el campo de las drogas antimicóticas, son pocas las alternativas terapéuticas. La Anfotericina B, de uso clínico desde finales de la década del 50, sigue siendo la droga de primera elección para el manejo de las infecciones micóticas

sistémicas en los pacientes inmunosuprimidos, con el mayor rango de efectividad y espectro de acción de todas las existentes y que incluye desde micosis superficiales como dermatofitos, como también: candidiasis, histoplasmosis, criptococosis, paracoccidioidomicosis, cromomicosis, esporotricosis y coccidioidomicosis entre otros. A pesar de esto, la Anfotericina B no siempre resulta efectiva, debe administrarse por vía parenteral y está asociada con una serie de efectos secundarios y reacciones adversas entre las cuales se encuentra la nefrotoxicidad.

Con la entrada en la década de los 90, los nuevos triazoles (Fluconazol e Itraconazol), con mayor biodisponibilidad, tolerancia, potencia antimicótica y menos efectos secundarios que los imidazólicos de generaciones anteriores como Miconazol y Ketoconazol, han constituido una ayuda excelente en el manejo de estas infecciones.

El Fluconazol, especialmente efectivo para el tratamiento de candidiasis inclusive urinaria, por su alta excreción renal y para criptococosis tanto pulmonar como extrapulmonar, dentro de ellas la forma meningoencefálica, de frecuente presentación en pacientes con SIDA y con éxito terapéutico semejante en algunos casos al de la Anfotericina B, con la ventaja de poder usarla tanto por vía parenteral en casos severos como por vía oral en casos de mantenimiento o de infecciones menos graves.

El Itraconazol, ha demostrado utilidad en la terapia de candidiasis, aspergilosis, histoplasmosis, paracoccidioidomicosis, incluso dermatofitos y tiñas. Su presentación, hasta la fecha, es exclusivamente en cápsulas, pero su excelente absorción y biodisponibilidad le permiten utilizarlo incluso en casos de infecciones sistémicas severas.

Buscando modalidades terapéuticas con la finalidad de utilizar dosis menores o por menos tiempo, menor toxicidad y un efecto sinérgico, desde hace algunos años se vienen empleando combinaciones antimicóticas. Se sabe tanto por estudios in vitro como clínicos que la Anfotericina B + Azoles (Ketoconazol, Fluconazol e Itraconazol) son antagónicos para *Candida* y *Aspergillus*, pero resultan altamente sinérgicos para *Criptococos*. La Flucitosina, antimicótico potente pero de alta incidencia de resistencia cuando se utiliza como monoterapia, pero al administrarlo con azoles o Anfotericina B, son sinérgicos para *Candida*, *Aspergillus* y *Criptococos* (Tabla III).

La presencia de infecciones micóticas diseminadas en pacientes inmunosuprimidos, es una realidad cada vez más frecuente, pero es importante entender, que en la mayoría de los casos es prevenible, si tomamos ciertas medidas para su control como: 1) Evitar el uso indiscriminado de antibióticos de amplio espectro, así como su duración en ocasiones excesivamente larga. 2) Utilizando técnicas estrictamente asépticas, tanto en la colocación de los catéteres intravasculares, evitando manipulaciones innecesarias y frecuentes, así como mantenerlos, al igual que con las sondas urinarias, por más tiempo del necesario. 3) Diagnóstico precoz de infecciones micóticas localizadas, para evitar así su diseminación al ser tratadas con prontitud. De esta forma estaremos contribuyendo a evitar superinfecciones por hongos oportunistas, que vendrían a incrementar la morbimortalidad de estos pacientes, ya de por sí en condiciones críticas.

Tabla I

Infecciones micóticas en pacientes inmunosuprimidos

- *Candida albicans
- *Candida spp
- *Aspergillus
- *Zigomicosis
- *Reactivación de micosis latentes: *Cryptococcus neoformans*, *Histoplasma capsulatum*, *Paracoccidioides brasiliensis*.
- *Nuevos patógenos reconocidos:
Fusarium, *Trichosporon beigelii*, *Pseudallescheria boydii*, *Alternaria spp*, *Curvalaria spp*, *Malassezia furfur*.

Tabla II

Factores predisponentes a infecciones micóticas:

- *Enfermedades hematológicas malignas/
Neutropenia prolongada
- *Antibióticos de amplio espectro
- *Uso de esteroides y terapia inmunosupresora
- *Hiperalimentación parenteral
- *Catéteres intravasculares y sonda urinarias
- *Hiperglicemia y acidosis metabólica
- *Desnutrición

Tabla III

Drogas antimicóticas

- *Anfotericina B
- *Griseofulvina
- *Flucitosina
- *Imidazoles: Miconazol, Ketoconazol, Fluconazol, Itraconazol
- *Lipopéptidos: Cilofungin y Nikomicina

BIBLIOGRAFÍA

1. Anaissie E. Bodey G.; Sarosi G. Ed. Focus on fungal infections. An update on diagnosis and treatment. Clin Infect Dis. 1992; 14 Suppl. 1:S1-S181.
2. Armstrong D. Treatment of opportunistic fungal infections. Clin Infect Dis. 1993; 16:1-9.
3. Bodey G.; Buehlmann B.; Duguid W. et al. Fungal Infections in cancer patients: An international autopsies review. Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. 1992; 11:99-109
4. Drutz D. Ed. Systemic fungal infections. Diagnosis and treatment II. Inf Dis. Clin. North. Am. 1989; 3; 1:1-133.
5. Itraconazole. The medical letter. 1993, 35; 888: 7-9.
6. Medoff G and Kobayashi G. Systemic fungal infections. An overview. Hospital practice. 1991. 15 Feb. 41-52.
7. Nassoura Z.; Ivatury R.; Simon R.; et al. Candiduria as an early marker of disseminated infection in critically ill surgical patients: The role of fluconazole therapy. The Journal of Trauma. 1993; 35:2: 290-295.
8. Ríos F.A. Fiebre y neutropenia en pacientes con cáncer: Manejo antimicrobiano. Rev. Venez. Oncol. 1991; 3:1: 7-16.9. Ríos F.A. Fungemias en pacientes críticamente enfermos. Antibióticos e infección. 1992; 1; 1:30-337.
10. Ríos F.A. Micosis y Sida. Antibióticos e Infección. 1993; 1:3 12-21,11.
11. Rosenberg A and Brown A. Ed. Infection in the cancer patient. Disease month. 1993. XXXIX; 7:5007-569.
12. Sarosi C.A. Amphotericin B. Still the "Gold standard" for antifungal therapy. Postgraduate Medicine. 1990; 881:151-166.
13. Speller D.; Warnock D. Ed. Development in the management of fungal infection. Rev. Inf. Dis. 1991; 28. Suppl A: 1-10314. Telenti A.; Steckelberg J.; Stockman L. et al. Quantitative Blood Cultures in Candidemia. Mayo Clin. Proc. 1991; 66:1120-1123.
15. Terrel C and Hughes C. Antifungal Agents Used for Deep-Seated mycotic infection. Mayo Clin. Proc. 1992; 67:69-91.
16. Thompson S.; Bade P.; Taams M. and Chrystal V. Gastrointestinal mucormycosis. Br J Surg. 1991; 78:952-954.
17. Warnock D. and Richardson M. fungal infections in the compromised patient. 2nd Ed. 1991. John Wiley & Sons Editorial.
18. Wilder J. Ríos F.A.; Rodríguez M. et al. Infección sistémica por *Fusarium sp.* en una paciente inmunosuprimida. Presentación de una caso y revisión de la literatura. Arch Hosp Vargas. 1990. 32; 3-4: 229-233.