

Infección fúngica en Hematología

Dr. Andrés Novo
Hematología
Son Dureta

Introducción I

- Los hongos son microorganismos ampliamente distribuidos por la naturaleza, el hogar, el medio hospitalario y nuestro propio cuerpo

Epidemiología I

- Estudio sobre alimentos (Bodey, 93)
 - cereales (2/17) ; leche (1/27) ;
 - pan (0/8)
 - zumos (38/61) ; ensaladas (3/8)
 - vegetales (2/44)
 - snacks (3/25) ; cubiertos (1/39)

Epidemiología II

- Estudio sobre manos en personal sanitario, UCI (Bauer, 1990):
 - médicos 2.7 %
 - enfermería 1.4 %
 - pacientes 9 %

Epidemiología III

- La infección es la complicación más frecuente en el paciente onco-hematológico.
- Es la causa mayor de mortalidad

- Hasta la década de los 60 no se consideró a los hongos como patógenos importantes y sólo se les mencionaba si aparecían en los informes necrópsicos

Epidemiología IV

- Cándida

Bodey 1966, Necropsias en pacientes con leucemia aguda.

1954- 58 , 7 %

1959 - 64 , 20 %

Myerwitz 1977, Necropsias en pacientes con leucemia aguda

1963- 71, 3 %

1972- 75, 33 %

Bodey 1988, Documentación microbiológica en L Agudas

1966- 72, de 884 infecciones 9%

1978 - 82, de 757 infecciones 15 %

Epidemiología V

- Aspergillus

- Baker 1965 ,

- periodo 1930- 65 en necropsias 2 %

- Bodey 1988,

- periodo 1978- 82 en necropsias 19 %

- Los hongos son causantes de infecciones oportunistas en pacientes con neoplasias hematológicas , originando una mortalidad elevada.
- En nuestro medio, son responsables del 10- 20 % de infecciones documentadas

Frecuencia de infección fúngica

Años	autopsias	infección fúngica
1966-70	1962	2.5 %
1971-75	2065	4
1976-80	1930	7
1981-85	1675	7.5

MD Anderson

Evolución de las infecciones en pacientes neutropénicos. H. Clínico Barcelona

	1976-1980	1991-1998
hemocultivos	210	3520
bacteriemias	24 % (n=50)	24% (860)
Gram (-)	92 % (46)	43% (371)
Gram (+)	6 % (3)	52 % (450)
Hongos	2 % (1)	5 % (39)

Infección en paciente autotrasplantado. HSD

Gram (+)	58 %	Staph epidermidis
Gram (-)	25 %	E coli
Hongos	15 %	C. albicans

Bilbao, 2000

Incidencia de infección fúngica y trasplante

<u>Trasplante</u>	<u>%</u>	<u>Patógeno</u>
TMO	2-30	Cándida
	2-30	Aspergillus
Hígado	4-42	Cándida
Páncreas	6-38	Cándida
Riñón	0-20	Criptococo
Corazón/pulm	10-35	Aspergillus
Intestino	33-53	Cándida

Factores de incremento

- Quimioterapia cada vez más intensa
- Megaterapia con corticoides
- Incremento de Trasplantes
- Uso de catéteres
- Uso de antibióticos profilácticos
- Uso de antibióticos de amplio espectro

En nuestro medio:

- A) candidiasis:
 - *Cándida albicans* (50 %)
 - *Cándida tropicalis* (25 %)
- B) aspergilosis
 - *Aspergillus fumigatus*
- C) mucormicosis y criptococos
- D) hongos emergentes
 - *Fusarium sp*
 - *Scedosporium prolificans*

Clasificación I

- Frecuentes en pacientes con inmunidad respetada
 - *Histoplasma capsulatum*
 - *Coccidioides immitis*

(Patógenos frecuentes en huéspedes inmunocompetentes que pueden producir infecciones benignas y autolimitadas)

Clasificación II

- Frecuentes en inmunodeprimidos:
 - *Cándida* sp
 - *Aspergillus* sp

(Provocan infecciones superficiales en inmunocompetentes pero muy importantes infecciones orgánicas y diseminadas en inmunocomprometidos)

Clasificación III

- Raros en inmunodeprimidos
 - Fusarium sp
 - Trichosporium
 - Scedosporium prolificans, etc
- (Hongos emergentes cada vez de más frecuente aparición)

Factores predisponentes I

- Debilitamiento crónico y malnutrición
- Tratamiento con corticoides
- Tratamiento con antibióticos de amplio espectro
- Número y función deficitaria de Linfocitos T
- Número y función deficitaria de granulocitos

Factores predisponentes

II

- Hiperglicemia y/o acidosis
- Alimentación parenteral
- Catéteres permanentes
- Ulceración de las mucosas y orofaríngea o gastrointestinal

Factores predisponentes

III

- Lesiones cutáneas
- Lesión de los tejidos por infecciones bacterianas previas
- Alteraciones de la función mucociliar del aparato respiratorio
- Neutropenia quimioterápica prolongada

Criterios de infeccion I

- Infección microbiológicamente documentada :
 - episodio febril
 - síntomas /signos clínicos
 - confirmación microbiológica en sangre o en foco original

Criterios de infección II

- Infección clínicamente documentada:
 - episodio febril
 - signos /síntomas clínicos
 - no prueba microbiológica

Criterios de infección III

- Infección posible:
 - episodio febril
 - signos /síntomas no claros de infección

Criterios de infección IV

- Infección dudosa:
 - episodio febril
 - no clínica infecciosa

Formas clínicas de infección:

- Candidiasis
- Aspergilosis
- Mucormicosis
- Otras infecciones

Candidiasis

Puerta de entrada: mucosa gastrointestinal, catéter

- Candidiasis mucosa: muguet, faríngea, esofágica
- Candidemia no complicada
- Candidiasis diseminada
- Candidiasis hepato-esplénica

Aspergilosis

Forma de entrada: vías respiratorias, más raro piel o mucosa gastrointestinal.

- Aspergilosis pulmonar invasiva
- Aspergilosis diseminada: 2 ó más órganos no contiguos
- Aspergilosis extrapulmonar: cerebro, piel, etc

Otras micosis

- Mucormicosis : rino-cerebral, intestinal, pulmonar.
- Fusariosis: Septicemias, infecciones diseminadas
- Otros: Malaserzia, Scedosporium etc

Diagnóstico I

- Clínica compatible
- Radiología tórax convencional
 - nódulos pulmonares
 - infrecuente derrame pleural
- Tomografía computerizada
 - signo del halo
 - signo de la semiluna

Signo del Halo

- Áreas de " vidrio deslustrado" alrededor de nódulos pulmonares
- Zonas de edema o hemorragia
- Hallazgo frecuente
- Es un signo precoz, <10 días de infección

Signo de la semiluna

- Consiste en la cavitación de los nódulos pulmonares, frecuentemente en forma de semiluna
- Confiere buen pronóstico
- Aparece cuando el paciente recupera la neutropenia

Uso sistemático del CT en el diagnóstico de la AI en 25 pacientes hematológicos



Signo del halo

D0 96%
D3 68%
D7 22%
D14 19%



Signo de la "media luna"

D0 0%
D3 31%
D7 50%
D14 18%

D0 0%
D3 8%
D7 28%
D14 63%

Diagnóstico Aspergilosis

II

- Examen microscópico
 - Cultivo de las muestras del tracto respiratorio:
 - lavado- broncoalveolar
 - biopsia pulmonar,
 - punción transtorácica
- (Sensibilidad del 50 %)

Diagnóstico III

Detección antígenos de *Aspergillus*
- galactomano (polisacárido
componente de la pared celular).

Galactomanano

- secretado durante el crecimiento fúngico.
- se puede detectar en suero, orina, lavado broncoalveolar y líquido cefalorraquídeo, pero en baja cantidad.
- comercializado por lab SANOFI , Elisa Platelia, que puede detectar concentraciones de 0,5 - 1 ng/ml.
- sensibilidad del 80 - 90 %
- Falsos negativos y falsos positivos

DetECCIÓN DE GALACTOMANANO EN SUERO (Platelia®) EN EL DIAGNÓSTICO DE LA AI

	Maertens ¹	Maertens ²	Sulahian ³
Sensibilidad	93%	90%	90%
Especificidad	95%	98%	94%
VPP	93%	87%	NR
VPN	95%	98%	NR
Falsos positivos	14%	8%	12%
Precocidad	6 d (54%)	5 d (68%)	7 d (40%)

1 J Clin Microb 1999 DO > 1
2 Blood 2001 DO > 1
3 Cancer 2001 DO > 1,5

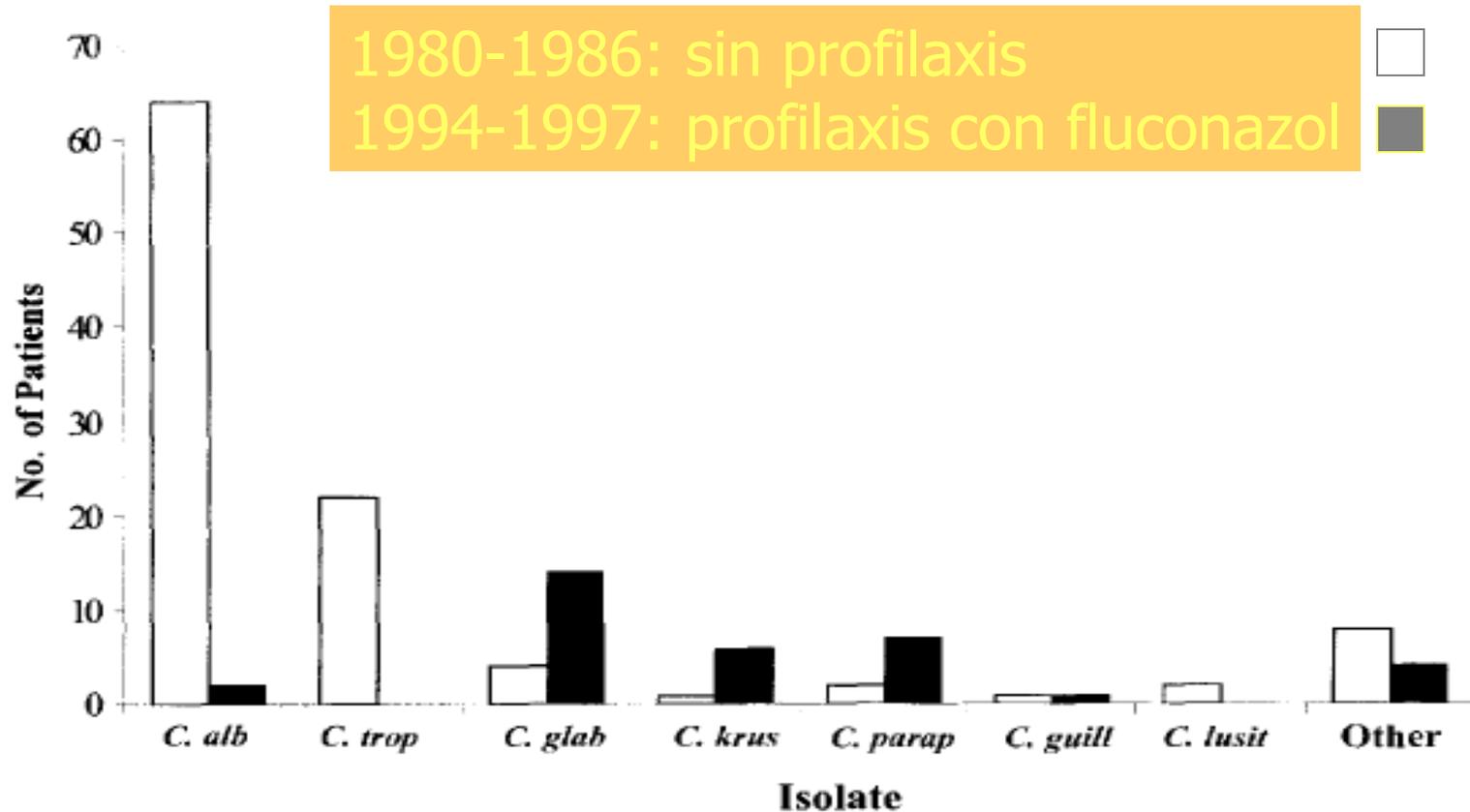
Diagnóstico IV

- Técnicas de ampliación del DNA
 - extrema sensibilidad
 - falsos positivos (25 %)
 - detección más tardía
 - no standarizada
- No permite distinguir entre colonización e infección

Profilaxis y tratamiento empírico: justificación

- Incremento sustancial en el número de infecciones
- Dificultad en establecer diagnóstico: sintomatología poco específica y dificultad de aislamiento microbiológico.
- Solo en el 20 % de los pacientes se llega al diagnóstico microbiológico
- Dificultad de separar colonización de infección.
- Mal pronóstico de la infección una vez documentada
- El 30 % de los pacientes diagnosticados en autopsia de candidiasis invasiva no recibieron tratamiento antifúngico

Epidemiología de la infección por *Candida* en el TSC



Marr KA. *J Infect Dis* 2000; 181:309-316

Pacientes de alto riesgo

- Trasplante alogénico no emparentado
- Trasplante con disparidad HLA
- EICH grave con uso de corticoides y ATG
- Quimioterapia de rescate en leucemias agudas
- Aplasia medular muy grave con uso de esteroides
- Lesiones fúngicas previas al uso de QT

Pacientes de riesgo intermedio

- Quimioterapia de inducción o consolidación en LMA
- ATMO
- Quimioterapia de intensificación en LLA

Profilaxis antifúngica

- Medidas ambientales e higiénicas
- Antifúngicos tópicos
- Antifúngicos sistémicos
- Reducir el periodo de neutropenia

Medidas ambientales e higiénicas

- Flujo laminar y filtros HEPA
- Dieta cocinada y pobre en microbios
- Lavado de manos concienzudo
- Aislamiento inverso

Antifúngicos tópicos

- Anfotericina en aerosol
- Miconazol
- Nistatina

Nunca se ha demostrado su
eficacia clínica

Antifúngicos sistémicos

Profilaxis. I

- Anfotericina B bajas dosis
 - poca toxicidad
 - no demostrada eficacia
- Ketoconazol
 - tóxico hepático
 - absorción errática
 - moderada eficacia
- Itraconazol
 - absorción errática
 - no toxicidad
 - escasa experiencia en profilaxis

Antifúngicos sistémicos

Profilaxis. II

- Fluconazol

- adecuada absorción, farmacocinética y toxicidad
- demostrada eficacia en TMO, menos en LMA
- dosis no unificada (50 - 400 mg/día)
- no eficaz frente a *Aspergillus* ni hongos emergentes
- se ha desarrollado resistencia frente a *Candida glabrata*, *krusei* y *tropicalis*

Antifúngicos sistémicos

Tratamiento I

- Fluconazol
- Itraconazol
- Anfotericina B
 - clásica
 - nuevas formulaciones
- Nuevos tratamientos

Anfotericina B

- Anfotericina B deoxicolato 0.5 - 1-5 mg kg /dia
- Anfo B en dispersion coloidal 1- 5 mg Kg/ dia
- Anfotericina B en complejo lipídico 3- 5 mg Kg /dia
- Anfotericina B liposómica 1- 5 mg Kg/dia

Nuevos tratamientos

- Equinocandinas
 - caspofungina
- Nuevos azoles
 - voriconazol
- Nistatina liposomal