

Infecciones Fúngicas Invasivas

Enfoques Terapéuticos en las Micosis Invasivas

Resumen objetivo realizado sobre la base de
*Utilidad de la Anfotericina B y la Caspofungina en
las Micosis Invasivas* del Ministerio de Salud del
Gobierno de la Ciudad de Buenos Aires.

Cambios Epidemiológicos en las Infecciones Fúngicas Invasivas

Comentario científico

Enfoques Terapéuticos en las Micosis Invasivas

Resumen objetivo realizado sobre la base de Utilidad de la Anfotericina B y la Caspofungina en las Micosis Invasivas de la Gerencia Operativa de Evaluación y Planificación de Medicamentos, Insumos y Prótesis, Dirección General de Coordinación, Tecnologías y Financiamiento en Salud del Ministerio de Salud del Gobierno de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Versión del 21 de noviembre de 2016.

INFECCIONES MICÓTICAS EN EL ENFERMO INMUNODEPRIMIDO

En los pacientes inmunodeprimidos, una de las complicaciones frecuentes son las infecciones fúngicas, causa importante de morbimortalidad en ese grupo de enfermos. Las principales infecciones micóticas son causadas por hongos pertenecientes a las siguientes categorías: levaduras (*Candida* spp., *Cryptococcus* spp., *Trichosporon* spp., entre otros), filamentosos o mohos (como *Aspergillus* spp., *Fusarium* spp., dermatofitos, agentes causantes de la mucormicosis) y hongos dimórficos (que incluyen las micosis endémicas ocasionadas por *Histoplasma capsulatum*, *Coccidioides immitis* o *Blastomyces dermatitidis*). Los pacientes oncológicos que presentan neutropenia a partir del tratamiento quimioterápico son particularmente susceptibles a las infecciones fúngicas invasivas (IFI), en especial aquellos con neutropenia profunda (recuento de neutrófilos ≤ 100 células/mm³) o prolongada (≥ 7 días de duración). En esos casos, los principales agentes causales de IFI en los pacientes neutropénicos son *Candida* spp. y *Aspergillus* spp. Otros enfermos inmunodeprimidos también son susceptibles de presentar este tipo de infecciones. Es el caso de los pacientes con infección por VIH los receptores de órganos sólidos trasplantados, los receptores de trasplante de células hematopoyéticas (en particular los que presentan la enfermedad de injerto contra huésped [EICH]), los diabéticos con hiperglucemia no controlada y los pacientes afectados por defectos de la inmunidad mediada por células. También se encuentran en riesgo de adquirir infecciones invasivas por hongos aquellos en tratamiento con fármacos que alteran los mecanismos inmunitarios, como glucocorticoides e inhibidores del factor de necrosis tumoral (anti-TNF).

La EICH es una complicación común del trasplante alogénico de médula ósea. Se manifiesta en forma aguda o crónica como un trastorno multisistémico que ocurre cuando las células del sistema inmunitario trasplantadas (injerto) reconocen los tejidos del receptor del trasplante (huésped) como extrañas e inician una reacción inmune que causa enfermedad en el receptor del trasplante.

DEFINICIONES PARA LA CLASIFICACIÓN DEL PACIENTE INMUNODEPRIMIDO

La selección del tipo, la dosis y la duración del uso de los fármacos es variable y depende de la edad del enfermo y la definición del escenario clínico en el que se encuentre. El tratamiento profiláctico o profilaxis se refiere al uso de un tratamiento antimicrobiano en forma preventiva, mientras que en el tratamiento empírico los fármacos se indican antes de determinar el agente causal de los síntomas, por ejemplo, la fiebre.

El tratamiento antifúngico empírico es el inicio del uso de un fármaco antimicótico ante la primera evidencia de una posible infección micótica, como suele ser la persistencia de fiebre de 4 o más días de duración luego de haber iniciado un tratamiento antibiótico empírico.

Distinto es el caso del tratamiento anticipado o de anticipación, en el que se indica un tratamiento más específico en lugar de utilizar uno de amplio espectro. Se utiliza en los pacientes que presentan indicios de una infección fúngica determinada según los resultados de los estudios complementarios, por ejemplo, antígeno aspergilar galactomanano, o de imágenes, como la tomografía computarizada de tórax.

De acuerdo con las definiciones del grupo de Consenso de la *European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group* y el *National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group* (EORTC/MSG), una IFI se clasifica como probada, probable o posible según la presencia de determinados factores del huésped, criterios clínicos y criterios micológicos. En la infección probada se encuentra evidencia de invasión fúngica mediante tinción o cultivo de levaduras u hongos filamentosos en la sangre o una muestra clínica de una cavidad estéril o por estudios histológicos. La infección probable se define por la presencia de factores del huésped, criterios clínicos y criterios micológicos, mientras que en la infección posible están ausentes los criterios micológicos. Se consideran factores del huésped la presencia de neutropenia, el hecho de que se trate de un receptor de trasplante alogénico, la utilización de corticosteroides durante más de 3 semanas, el uso de inmunosupresores y padecer una inmunodeficiencia primaria. Entre los criterios clínicos se considera la presencia de, al menos, una de las siguientes manifestaciones de enfermedad respiratoria baja: nódulos con halo o sin él, creciente aéreo o cavidad; traqueobronquitis; rinosinusitis; diagnóstico por imágenes de sinusitis con al menos uno de los siguientes síntomas y signos: dolor agudo, escara nasal, compromiso de las paredes óseas de la cavidad paranasal. Incluye también la infección del sistema nervioso central, con lesiones focales o reforzamiento meníngeo y la presencia de candidiasis diseminada, con lesión en "ojo de buey" en el hígado o el bazo o exudados en la retina. Los criterios micológicos pueden ser directos (tinciones o cultivos positivos) o indirectos, como la presencia de galactomanano o β (1-3)-D-glucano.

CATEGORIZACIÓN DE RIESGO DE LOS PACIENTES NEUTROPÉNICOS FEBRILES

La categorización de los pacientes neutropénicos febriles en alto y bajo riesgo de infecciones graves permite seleccionar el tipo de tratamiento, ya que aquellos de bajo riesgo podrán recibir un tratamiento menos intensivo, incluyendo tratamiento ambulatorio y por vía oral.

En la definición de riesgo es frecuente la utilización de la escala de la *Multinational Association for Supportive Care in Cancer* (MASCC), cuyo puntaje máximo es de 26 y se aplica a pacientes mayores de 16 años. Las condiciones valoradas son: gravedad de la enfermedad, hipotensión arterial, enfermedad obstructiva crónica, tumor sólido u oncohematológico sin IFI, grado de hidratación del paciente, tipo de asistencia ambulatoria, edad menor de 60 años (Tabla 1). La gravedad de la enfermedad se evalúa al ingreso del paciente en el centro asistencial, en referencia a la pregunta "¿cuán enfermo se ve al paciente?".

Los pacientes con puntaje MASCC ≥ 21 se consideran de bajo riesgo, con un riesgo de complicaciones menor del 5% y menos del 1% de riesgo de mortalidad. En algunos enfermos puede considerarse el tratamiento ambulatorio o por vía oral que, según la *Infectious Diseases Society of America* (IDSA), se trata de pacientes en los que se estima que la neutropenia se extenderá por menos de 7 días, no presentan comorbilidades activas, se encuentran estables clínicamente y no tienen alteraciones de la función renal ni hepática.

Se consideran pacientes de alto riesgo aquellos en los cuales el puntaje MASCC es < 21 , con expectativa de neutropenia prolongada o profunda, se encuentran clínicamente inestables, tienen comorbilidades significativas (cáncer en progresión, enfermedad pulmonar obstructiva crónica [EPOC]), edad avanzada o presentan tipos especiales de cáncer como leucemia aguda o síndromes linfoproliferativos; incluyen también los enfermos que recibirán un esquema quimioterápico intenso como tratamiento de la leucemia o trasplante hematopoyético. Las comorbilidades pueden incluir inestabilidad hemodinámica; mucositis oral o intestinal; síntomas gastrointestinales como dolor abdominal, náuseas y vómitos; cambios del sensorio o alteraciones neurológicas; infección del catéter vascular; nuevos infiltrados pulmonares; hipoxemia o EPOC de base; insuficiencia hepática o renal.

Los factores de alto riesgo en los niños con neutropenia y fiebre se evalúan en el momento del ingreso del paciente y a las 48-72 horas. Se describen en la Tabla 2.

TRATAMIENTOS ANTIFÚNGICOS Y MECANISMOS DE ACCIÓN

En la selección de los fármacos antifúngicos influyen, además de las características de los pacientes, las características propias de los fármacos como el espectro de acción, su efectividad, el perfil de efectos adversos, las interacciones medicamentosas y también los costos asociados con el tratamiento.

Entre la variedad de antimicóticos se encuentran la anfotericina B desoxicolato y sus formulaciones lipídicas (liposomal y complejo lipídico), macrólidos poliénicos cuyo mecanismo de acción es la unión al ergosterol, con la formación de poros en la membrana celular del hongo y alteración de la permeabilidad de la pared, lo cual provoca su destrucción. Otros fármacos como fluconazol, itraconazol, voriconazol y posaconazol

Tabla 1. Puntaje de la *Multinational Association for Supportive Care in Cancer (MASCC)**.

CONDICIÓN	PUNTAJE
Gravedad de la enfermedad leve o ausente	5
Sin hipotensión	5
Sin enfermedad obstructiva crónica	4
Tumor sólido u oncohematológico sin IFI	4
Sin deshidratación	3
Gravedad de la enfermedad moderada	3
Ambulatorio	3
Menor de 60 años	2

*No se aplica a menores de 16 años.

pertencen a la clase de los triazoles e inhiben la síntesis del ergosterol de la membrana celular fúngica por inhibición de la C-4 α desmetilasa. Caspofungina, micafungina y anidulofungina forman parte de la clase de las equinocandinas y su mecanismo de acción es la inhibición de la síntesis de β (1-3)-D-glucano de la pared celular del hongo.

ANFOTERICINA B DESOXICOLATO

La anfotericina B es un antifúngico de amplio espectro producido por *Streptomyces nodosus*. Se observa buena actividad *in vitro* contra la mayoría de *Candida* spp., *Aspergillus* spp. y otros hongos filamentosos. Las anfotericinas asociadas con lípidos tendrían el mismo espectro *in vitro* que la anfotericina B. Los principales efectos adversos se relacionan con la infusión (escalofríos, fiebre, náuseas, vómitos, flebitis, dolores generalizados, convulsiones y cefaleas) y la nefrotoxicidad. Esta última se vincula a mayor morbimortalidad, en ocasiones con requerimiento de hemodiálisis. El compromiso renal es glomerular y tubular. Algunos factores aumentan la morbilidad renal que puede asociarse con el uso de este fármaco, como la presencia de hipoflujo renal, hiponatremia y la administración de otros fármacos nefrotóxicos. Para prevenir el daño renal algunos autores han sugerido la infusión previa de solución salina, mientras que otros estudios plantean que el riesgo de efectos adversos y nefrotoxicidad disminuyó mediante el uso de infusión continua en lugar de infusiones rápidas del fármaco. En los prematuros se describió el aporte de cloruro de sodio como factor protector de la función renal.

FORMULACIONES LIPÍDICAS DE LA ANFOTERICINA B

Las formulaciones de anfotericina B asociadas con lípidos permiten un aumento de la dosis y tienen mejor distribución en el sistema reticuloendotelial. La frecuencia de los efectos adversos relacionados con la infusión es menor. La toxicidad renal también sería menor.

La anfotericina B liposomal (AMB-L) es una formulación liofilizada de anfotericina B incorporada dentro de un pequeño liposoma unilamelar. Es activa contra la mayoría de *Candida* spp., *Aspergillus* spp. y otros hongos filamentosos. Por disposición de ANMAT 2183/13 su uso ha sido aprobado para el tratamiento de los pacientes con infecciones causadas por *Aspergillus* spp., *Candida* spp. y *Cryptococcus* spp. refractarias al tratamiento con anfotericina B desoxicolato (AMB-d) o en aquellos pacientes en los que las alteraciones renales desaconsejan su uso. También como tratamiento empírico de una presunta micosis en pacientes neutropénicos febriles y como tratamiento de la leishmaniasis visceral. En los pacientes inmunodeprimidos se pueden presentar recaídas.

La anfotericina B en complejo lipídico es una suspensión de anfotericina B que forma complejos con 2 fosfolípidos en una proporción molar fármaco:lípido 1:1. Es efectiva contra candidiasis, aspergilosis, criptococosis, fusariosis, coccidioidomicosis, zigomicosis y blastomicosis. La disposición de ANMAT 2589/11 aprobó las siguientes indicaciones: tratamiento de la candidiasis invasiva grave; tratamiento de micosis sistémicas graves como aspergilosis, criptococosis, fusariosis, zigomicosis, blastomicosis y coccidioidomicosis en pacientes sin respuesta terapéutica para AMB-d u otros agentes antifúngicos sistémicos, con insuficiencia renal u otras contraindicaciones para el uso de AMB-d, o aquellos

Tabla 2. Factores de alto riesgo en niños con neutropenia y fiebre.

Evaluación al ingresar el paciente	Mal estado general
	Celulitis de cara, percatéter o perineal
	Gingivitis necrosante
	Mucositis grave
	Enteritis
	Dificultad respiratoria grave
	Enfermedad de base de riesgo*
	Expectativa de neutropenia > 7 días de duración
	Signos asociados de comorbilidad graves
	Proteína C-reactiva > 90 mg/l
	Plaquetas < 50 000/mm ³
	Neutrófilos o monocitos < 100/mm ³
Evaluación a las 48-72 horas	Quimioterapia reciente (últimos 7 días)
	Hemocultivos positivos
	Persistencia de la fiebre
	Foco clínico no controlado
	Aparición de signos de comorbilidad
Aparición de signos clínicos	

*Segundo tumor, segundo tratamiento, recaída, compromiso de la médula ósea, enfermedad genética asociada, tratamiento muy mielotóxico.

que presentaron nefrotoxicidad con el uso de AMB-d. También para el tratamiento de la leishmaniasis visceral y la profilaxis secundaria de la leishmaniasis visceral en pacientes con infección por VIH y recuento de CD4 < 200 cél/mm³.

En relación con los costos de las anfotericinas, la más económica es la AMB-d. En la Argentina, considerando a un paciente adulto de 75 kg como ejemplo, en noviembre de 2019 el costo aproximado diario del tratamiento (a valores Kairos) es de \$2200 para la AMB-d, estimando el uso de 2 ampollas para una dosis de 1 mg/kg. En el caso de anfotericina B en complejo lipídico alcanza los \$80 733 (uso de 3 ampollas para una dosis de 3 mg/kg), mientras que para la AMB-L cabe considerar un costo de \$87 901 (uso de 5 ampollas para una dosis de 3 mg/kg). En la Tabla 3 se muestran la dosis diaria, la forma de administración, la presentación y el costo estimado.

Los autores señalan que también corresponde considerar el costo del compromiso renal potencial, que puede variar entre un compromiso leve hasta una afección renal grave que requiera diálisis. Se describió que el 15% de los pacientes adultos tratados con anfotericina B necesitaron hemodiálisis, mientras que en la población pediátrica un estudio halló que en el 2.4% de 531 pacientes tratados con anfotericina B en complejo lipídico se requirió diálisis.

CASPOFUNGINA

La caspofungina, antifúngico perteneciente a la familia de las equinocandinas, tiene actividad contra *Candida* spp. y *Aspergillus* spp. Inhibe la síntesis de (1,3) D-glucano, componente de la pared celular del hongo, que no está presente en las paredes celulares de los mamíferos, hecho al que se adjudica la escasa incidencia de efectos adversos. Este fármaco ha mostrado efectividad en el tratamiento de la candidiasis esofágica e invasiva, en la aspergilosis y como tratamiento empírico en enfermos adultos con neutropenia y fiebre. Se ha señalado que presenta poco potencial de resistencia, baja toxicidad y falta de interacciones. Ha sido aprobado por la *Food and Drug Administration* (FDA) para utilizarlo en niños mayores de 3 meses,

pero su uso en pediatría aún no está extendido. Fue aprobado por disposición de ANMAT 0236/12 para el tratamiento empírico de infecciones fúngicas presuntas en pacientes neutropénicos febriles; tratamiento de candidemia, abscesos intraabdominales, peritonitis e infecciones del espacio pleural provocados por ese hongo; candidiasis esofágica; tratamiento de aspergilosis invasiva en pacientes refractarios o intolerantes a otras terapias, como anfotericina B, formulaciones lipídicas de anfotericina B o itraconazol.

Los autores señalan que la administración de caspofungina debe ser iniciada por un médico con experiencia en el tratamiento de las IFI. Este fármaco presenta una alta unión a las proteínas, con amplia distribución en el hígado, el bazo y la pared intestinal, y escasamente en el líquido cefalorraquídeo (LCR). No produce nefrotoxicidad ni es dializable. Requiere ajuste de dosis en los pacientes que presentan insuficiencia hepática moderada. Está contraindicado en los casos de insuficiencia hepática grave.

OTRAS EQUINOCANDINAS

Otras equinocandinas como la micafungina y la anidulafungina comparten con la caspofungina ciertas propiedades y espectro antimicótico. Las diferencias se presentan en algunas interacciones medicamentosas y la experiencia clínica disponible en su utilización. Se ha estudiado el uso de micafungina en recién nacidos y niños. La anidulafungina presentó un perfil menor de interacciones farmacológicas. Otras variables consideradas para preferir la utilización de una equinocandina en particular son las condiciones clínicas del enfermo y el uso concomitante de otros fármacos.

Hasta el momento no se ha encontrado evidencia que haga preferir una equinocandina sobre otra para el tratamiento de las candidiasis. La caspofungina y la micafungina se utilizan como medicamentos alternativos para tratar la aspergilosis invasiva. En el caso del tratamiento empírico de los pacientes con sospecha de candidemia/candidiasis invasiva, se plantea que posiblemente las equinocandinas puedan indicarse a los pacientes neutropénicos que persisten febriles a pesar del tratamiento antibiótico, que no presentan evidencias de aspergilosis por tomografía computarizada y con biomarcadores negativos. En los pacientes no neutropénicos las equinocandinas podrían considerarse como tratamiento de aquellos con candidemia invasiva, en especial en los casos graves o internados en la unidad de cuidados intensivos o que hubieran estado expuestos a los azólicos.

Tabla 3. Anfotericina B. Dosis diaria, forma de administración, presentación y costo.

	Anfotericina B (AB)	Anfotericina B en complejo lipídico (ABCL)	Anfotericina B liposomal (AL)
Dosis	Empírica: 0.75 mg/kg/día Candida: 1 mg/kg/día Aspergillus spp.: 1.5 mg/kg/día	3-5 mg/kg/día	Empírico: 3 mg/kg/día Tratamiento: 3-5 mg/kg/día (dosis máxima en pediatría: 250 mg/kg/día)
Administración	Infusión intravenosa durante 2-3 horas Para dosis mayores de 1 mg/kg/día en 3-6 horas	Infusión intravenosa a velocidad de 2.5 mg/kg/día. Si el tiempo de infusión supera 2 horas se debe agitar la bolsa de infusión cada 2 horas	Infusión intravenosa en 120 minutos
Presentación	Frasco ampolla: 50 mg	Frasco ampolla (suspensión): 100 mg	Frasco ampolla (polvo liofilizado): 50 mg
Costo del vial*	\$1100	\$26 911	\$17 580
Costo por mg	\$ 22,00	\$ 269,11	\$ 351,60

*Costos de formulaciones de anfotericina en valores Kairos a noviembre de 2019.

Los estudios disponibles no son definitivos, por lo cual en la decisión terapéutica influye la consideración de elementos favorables como acción fungicida, escasa toxicidad e interacciones, buen perfil PK/PD, con otros aspectos como los costos, la disponibilidad de evidencia científica y el riesgo de resistencia.

DURACIÓN DEL TRATAMIENTO

Como ya se señaló, otro aspecto importante en el tratamiento de las infecciones micóticas en el enfermo inmunodeprimido es establecer su duración. Esta depende del tipo y la localización de la micosis, cuál es la enfermedad de base del huésped, cómo evoluciona la neutropenia, cómo se resuelve la infección y, cuando se trata de un trasplante, la funcionalidad del injerto.

En el caso de la candidemia sin focos a distancia, el tratamiento se prolonga 2 semanas luego de que remitan los signos y síntomas atribuibles a la micosis y los cultivos se negativicen, si bien puede prolongarse de acuerdo con el foco. La duración del tratamiento empírico se basa en la respuesta clínica del paciente.

En los pacientes neutropénicos el tratamiento empírico se mantiene hasta 72 horas después de la resolución de la neutropenia (RAN > 500). Cuando se establece la presencia de una infección fúngica, los pacientes deben recibir tratamiento un mínimo de 14 días y continuar al menos 7 días después de la resolución de la neutropenia y de los síntomas clínicos.

La duración del tratamiento de la candidiasis invasiva se basa en la respuesta clínica y microbiológica del paciente. Una vez que tanto la clínica como los cultivos sean negativos, se puede plantear el cambio a un tratamiento antifúngico oral. En general, el tratamiento debe continuar durante al menos 14 días después del último cultivo negativo.

En la aspergilosis invasiva la duración del tratamiento se establece individualmente, según la gravedad de la enfermedad subyacente, la recuperación de la inmunosupresión y la respuesta clínica del paciente. Los datos disponibles sugieren que la caspofungina tiene buena tolerancia en ciclos largos de tratamiento (se ha evaluado hasta 162 días en pacientes adultos y 87 días en pacientes pediátricos).

PROFILAXIS, TRATAMIENTO EMPÍRICO Y TRATAMIENTO ANTICIPADO

Es necesario utilizar fármacos antifúngicos como profilaxis en las siguientes cuatro situaciones: profilaxis primaria para prevención de micosis profundas (*Candida* spp., *Aspergillus* spp.) en pacientes en plan de trasplante alogénico de médula ósea; profilaxis primaria para prevención de micosis profundas en pacientes sometidos a trasplante autólogo de médula ósea; profilaxis en pacientes con leucemia mieloide aguda (LMA) o síndrome mielodisplásico (SMD) en tratamiento con quimioterapia asociada con neutropenia, y profilaxis en pacientes oncológicos en los que se prevé neutropenia (no LMA, SMD ni trasplantados hematopoyéticos).

El tratamiento empírico se utiliza sobre todo en los pacientes oncológicos con neutropenia febril, con diferentes esquemas según se trate de población pediátrica, población adulta y alto o bajo riesgo. El tratamiento antifúngico anticipado o de anticipación es una alternativa al tratamiento empírico en los pacientes neutropénicos de alto riesgo.

En síntesis, en el abordaje de los pacientes inmunodeprimidos las infecciones fúngicas son una causa importante de morbimortalidad. La selección del tipo, la dosis y la duración del uso de los fármacos es variable y depende de la definición del escenario clínico en el que se encuentre el enfermo y de su edad. El tratamiento profiláctico o profilaxis se refiere al uso de un tratamiento antimicrobiano en forma preventiva, mientras que en el tratamiento empírico los fármacos se indican antes de determinar el agente causal de los síntomas, por ejemplo, la fiebre.

Cambios Epidemiológicos en las Infecciones Fúngicas Invasivas

Las infecciones fúngicas invasivas (IFI) afectan particularmente a pacientes con grados variables de compromiso inmunitario. Si bien tienen una incidencia menor que la de las infecciones causadas por bacterias multirresistentes y virus, constituyen un problema de salud importante, debido a las dificultades diagnósticas, los efectos perjudiciales sobre el paciente y la complejidad de su tratamiento. Las micosis invasivas, al afectar múltiples órganos (pulmón, sistema nervioso central, vías respiratorias altas, piel, hígado, bazo), suelen comprometer gravemente al paciente afectado. La demora en el diagnóstico e inicio del tratamiento se relaciona con un pronóstico poco favorable.

En las últimas décadas, las IFI mostraron cambios epidemiológicos notables y el aumento registrado en la incidencia de las infecciones micóticas se relaciona con diferentes factores:

- La mayor supervivencia de los pacientes que, debido a sus enfermedades de base, son sometidos a procedimientos invasivos y tratamientos inmunosupresores.
- La utilización de nuevos métodos diagnósticos para mejorar la detección de este tipo de infecciones.
- El incremento de las poblaciones en riesgo de presentar IFI, que incluye a pacientes con cáncer, sida, receptores de órganos y otras enfermedades con alteraciones inmunitarias.

En las instituciones asistenciales, las infecciones fúngicas pueden afectar a niños o adultos que ingresan por diversas causas en todo tipo de unidades de hospitalización. Por ejemplo, en los pacientes a los que se les ha insertado un catéter de acceso vascular existe la posibilidad de detectar candidemia secundaria a la infección del catéter. En la atención de enfermos inmunodeprimidos, con neutropenia o tratamiento crónico con corticosteroides por vía sistémica, es posible la aparición de aspergilosis invasiva.

Las principales infecciones micóticas son causadas por levaduras (*Candida* spp., *Cryptococcus* spp., *Trichosporon* spp., entre otras), filamentosos o mohos (como *Aspergillus* spp., *Fusarium* spp., dermatofitos, agentes causales de la mucormicosis) y hongos dimórficos (incluidas las micosis endémicas ocasionadas por *Histoplasma capsulatum*, *Coccidioides immitis* o *Blastomyces dermatitidis*).

Las IFI más frecuentes reconocidas a nivel mundial son las asociadas con *Candida* spp. y *Aspergillus* spp. También se observó la emergencia de cepas de *Candida* "no *albicans*" y hongos oportunistas, como *Fusarium* spp. y *Zygomycetes*.

Si bien *Candida albicans* ha sido la especie del género *Candida* aislada con mayor frecuencia a partir de hemocultivos en pacientes gravemente enfermos, en los últimos años se ha informado el hallazgo de otras especies de *Candida* no *albicans* como *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis* y *C. krusei*.

Entre los factores de riesgo de candidiasis invasiva se encuentran colonización previa, utilización de antibióticos de amplio espectro durante más de 5 días, utilización de un catéter venoso central, nutrición parenteral, ventilación mecánica durante más de 48 horas, inmunosupresión, tratamiento con corticosteroides, neutropenia, cáncer, cirugía abdominal mayor, pancreatitis aguda y diabetes mellitus. En los servicios neonatales y las unidades de cuidados intensivos pediátricos se identificaron como factores de riesgo importantes la utilización de antimicrobianos, el bajo peso al nacer, el catéter venoso central y la ventilación mecánica.

De las especies de *Aspergillus* vinculadas a enfermedad en el ser humano, la más frecuente es *A. fumigatus* (85%); también pueden identificarse *A. flavus*, *A. niger* y *A. terreus*. Habitualmente la infección es consecuencia de la inhalación de esporas presentes en el aire, que afectan los pulmones y los senos paranasales. Otras vías de entrada menos frecuentes son la piel y las mucosas lesionadas. Al invadir los vasos sanguíneos puede causar trombosis y necrosis isquémica y dar lugar a la formación de cavidades.

Entre los pacientes con mayor riesgo de aspergilosis se encuentran aquellos con leucemia aguda mieloblástica y los receptores de trasplantes de progenitores hematopoyéticos y de órgano sólido. Son importantes como factores de riesgo la neutropenia grave (< 500 neutrófilos/ mm^3) y prolongada (> 10 días), la disfunción grave en la función de los neutrófilos (enfermedad granulomatosa crónica) y el déficit de inmunidad celular en los pacientes que requieren terapia inmunosupresora intensa con fármacos como corticosteroides, inmunoglobulinas antilinfocíticas, anti-TNF, fludarabina y alemtuzumab. Una encuesta realizada a médicos asistenciales mostró algunas dificultades para el diagnóstico y tratamiento de las IFI: 55% de los encuestados diferenciaron la colonización de la infección por *Candida*, 33% conocían las pautas de profilaxis, 34% identificaron el valor diagnóstico del galactomanano en la infección por *Aspergillus* y 31% indicaron correctamente el tratamiento de primera línea contra la aspergilosis invasiva. Los autores consideraron que si bien los porcentajes de respuestas correctas quizá hubieran sido mayores si la encuesta hubiera estado dirigida sólo a los médicos que atendían con mayor frecuencia este tipo de enfermedades (unidades de cuidados intensivos, servicios de hematología), reseñaron estudios epidemiológicos en los que sólo el 33% de los pacientes con candidemia estaban ingresados en una unidad de cuidados intensivos y únicamente el 48% de las infecciones por hongos filamentosos afectaron a pacientes con enfermedad de base hematológica.

Asimismo, en la evaluación de los pacientes con IFI una de las dificultades mayores radica en la realización del diagnóstico temprano y en la posibilidad de homogeneizar los diferentes grupos de pacientes. El principal factor de riesgo para adquirir una infección fúngica invasiva es la neutropenia profunda y prolongada. La evaluación adecuada del riesgo individual es crítica para seleccionar la mejor estrategia de profilaxis o de tratamiento. Aunque el estadio de la enfermedad de base es un factor de riesgo asociado con la aparición y la mayor mortalidad por IFI, las coinfecciones bacterianas pueden favorecer la mala evolución del enfermo.

Es habitual la utilización de la clasificación de las IFI como probada, probable o posible, según la presencia de determinados factores del huésped, criterios clínicos y criterios micológicos de acuerdo con las definiciones del grupo de Consenso de la *European Organization for Research and Treatment of Cancer/ Invasive Fungal Infections Cooperative Group* y el *National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group* (EORTC/MSG).

Si bien las IFI constituyen un problema de salud grave, son curables. Su abordaje diagnóstico y terapéutico representa un reto para el equipo de salud. El tratamiento deberá iniciarse precozmente, considerando estrategias de tratamiento empírico y tratamiento anticipado.

En síntesis, las IFI son una infección de tipo oportunista que afecta sobre todo a los enfermos inmunodeprimidos y los pacientes en estado crítico. Entre las modificaciones observadas en los últimos años se encuentran el aumento de su incidencia, con afectación de nuevos grupos de riesgo, el diagnóstico más temprano y el desarrollo de estrategias terapéuticas más eficaces y mejor toleradas. En la actualidad, las IFI se consideran una infección grave, pero pasible de resolución mediante estrategias diagnósticas y terapéuticas adecuadas.

Esperanza Janeiro
Médica Epidemióloga

Bibliografía recomendada

- García Gómez D, Abreu Duarte R, Truffin TRuffin EG, Mollineda León L, González López Y, López Pérez M. Candidiasis invasiva en pacientes pediátricos ingresados. *Medicent Electron* 23(3):225-237, Jul-Sep 2019.
- López Medrano F, Aguado J. La infección fúngica invasiva: una enfermedad lo suficientemente compleja como para que existan especialistas en su abordaje. *Enferm Infect Microbiol Clin* 33(4):219-220, Abr 2015.
- Panichella M, Epelbaum C, Rosanova MT, Gómez S, Kijko I, Aravena M, et al. Infecciones Fúngicas en Pacientes Hemato-Oncológicos Pediátricos. *Medicina Infantil* 23(1):18-23, Mar 2016.
- Rey Sánchez D, Bernal Vaca L, Linares Linares MY, Parra Giraldo CM, Garzón Erazo JR, Valderrama Beltrán SL, et al. Infección Fúngica Invasiva en Pacientes Inmunosuprimidos Atendidos en un Hospital de Tercer Nivel. *Revista Colombiana de Neumología* 28(1):10-16, 2016.



Investigación+Documentación S.A.
Arias 2646 (C1429DXT).
Buenos Aires, Argentina
Tel.: +54 11 4342 4901
i+d@siicsalud.com
www.siic.info

El contenido científico **Infecciones Fúngicas Invasivas** fue seleccionado por el laboratorio patrocinante. El presente material ha sido desarrollado por i+d respetando el contenido y los derechos de autor de las obras citadas. Prohibida su reproducción total o parcial por cualquier medio o soporte editorial sin previa autorización expresa de i+d. Registro Nacional de la Propiedad Intelectual en trámite. Hecho el depósito que establece la Ley N° 11723.