

V. Micosis oportunistas en pacientes inmunocomprometidos

Elsa Vásquez-del Mercado* y Roberto Arenas

Departamento de Dermatología, Sección de Micología,
Hospital General "Dr. Manuel Gea González", Secretaría de Salud, México D.F., México

Recibido en su versión modificada: 16 de enero de 2008

Aceptado: 25 de enero de 2008

RESUMEN

Las infecciones oportunistas se presentan fundamentalmente en huéspedes inmunocomprometidos con disfunción de mecanismos de defensa. Se ha detectado un incremento en las de origen fúngico. Entre los factores que han ocasionado los cambios en la epidemiología se ha documentado un aumento de la población susceptible: hay mayor número de pacientes con sida, oncológicos, trasplantados y con enfermedades autoinmunes, quienes además han conseguido aumentar su supervivencia, aunque las terapias utilizadas en ocasiones condicionan una inmunosupresión mayor que la del padecimiento base. El empleo de procedimientos invasivos facilita la vía de entrada para hongos oportunistas en huéspedes susceptibles. Otro factor es el uso indiscriminado de esquemas antimicrobianos y antifúngicos profilácticos. Son numerosos los hongos capaces de causar micosis en pacientes inmunosuprimidos; los principales son *Candida* y *Aspergillus*. En la actualidad se cuenta con mayor conocimiento en técnicas de laboratorio para cultivar, aislar e identificar a los agentes fúngicos responsables. Debido a que muchos de los factores de riesgo no son prevenibles o modificables, se requiere proteger a los pacientes de mayor riesgo. Aún queda por definir el tipo de paciente, el agente antifúngico, la vía de administración y el momento adecuado para la terapia profiláctica.

Palabras clave:

Micosis oportunistas, inmunosupresión, *Aspergillus*, *Candida*

SUMMARY

Opportunistic infections affect immunosuppressed patients with basic defense mechanisms dysfunction. An increment in those of fungal etiology has been noted. Among the factors responsible for the epidemiology changes are: a documented elevation in the susceptible population; increased number of patients living with HIV, cancer, organ transplantation or autoimmune diseases who have also achieved longer survival rates, although therapies can be even more immunosuppressant than the disease itself. In risk patients, invasive procedures open an entry for opportunistic fungi. Another important factor is the abuse of antimicrobial and antifungal prophylactic therapies. Many fungi are capable of causing opportunistic infections, but the most common pathogens are those from the genus *Candida* and *Aspergillus*. Nowadays, advanced laboratory techniques make it easy to cultivate, isolate and identify the pathogenic fungal agents. Risk factors may not be preventable or eliminated, so patients at greater risk must be protected. However, issues like the type of patient, the antifungal drug or the ideal moment for prophylactic therapy still need to be defined.

Key words:

Opportunistic mycoses, immunosuppression, *Candida*, *Aspergillus*

Las infecciones oportunistas son aquellas que se presentan fundamentalmente en huéspedes inmunocomprometidos con disfunción de mecanismos de defensa básicos. En las últimas dos décadas las infecciones oportunistas de origen fúngico se han incrementado y al mismo tiempo ha cambiado el espectro, en especial de las micosis invasoras.

La mayoría de estas infecciones se debe a hongos de los géneros *Aspergillus* y *Candida*. Sin embargo, recientemente hongos de otros géneros están siendo aislados con una frecuencia alarmante y son responsables de 37% de las infecciones micóticas en trasplantados y 43% de las muertes por micosis en estos pacientes.¹

Son múltiples los factores que han ocasionado los cambios en la epidemiología. Se ha documentado un aumento de la población susceptible, hay mayor número de pacientes con VIH y su sobrevida se ha incrementado gracias a la utilización de la terapia antirretroviral altamente efectiva. También los pacientes oncológicos, trasplantados y con enfermedades autoinmunes han conseguido aumentar su supervivencia, aunque en muchas ocasiones las terapias utilizadas condicionan una inmunosupresión incluso mayor que la del padecimiento base. El empleo de procedimientos invasivos con fines diagnósticos o terapéuticos facilita la vía de entrada para hongos oportunistas en huéspedes suscep-

*Correspondencia y solicitud de sobretiros: Elsa Vázquez-del Mercado. Departamento de Dermatología, Sección de Micología, Hospital General "Dr. Manuel Gea González". Calz. Tlalpan 4800, Deleg. Tlalpan, 14000 México, D.F., México. Tel.: (55) 4000 3058. Correo electrónico: elsavmk@yahoo.com

tibles. Otro factor clave para estas infecciones es el uso indiscriminado de esquemas antimicrobianos y antifúngicos profilácticos que inducen el fenómeno de colonización por resistencia, en el que los antibióticos eliminan las bacterias y por lo tanto facilitan la colonización por hongos, además de presentarse situaciones particulares, como la del ganciclovir, que aumenta el riesgo de aspergilosis, o las quinolonas, que en el paciente con cáncer favorecen las micosis.¹⁻⁵

Es cierto que aun cuando el número real de las micosis oportunistas está aumentando, también se cuenta con mayor conocimiento en técnicas de laboratorio para cultivar, aislar e identificar a los agentes fúngicos responsables.

Aspergilosis

La incidencia de aspergilosis invasiva en pacientes postrasplantados se ha elevado de 6 a 15% en sólo una década. El mayor riesgo es para los pacientes de trasplante alogénico de médula ósea, especialmente en la fase posinjerto, mientras que en el caso del trasplante autólogo el riesgo ocurre en la fase de neutropenia.

En trasplante de pulmón, la incidencia varía entre 3.3 y 16%, y para hígado entre 1.6 y 7.6%. La mortalidad continúa siendo alta a pesar de que ante los nuevos derivados azólicos, las distintas especies de *Aspergillus* muestran mayor sensibilidad. Si hay invasión al sistema nervioso central condiciona mortalidad de 85%; la aspergilosis pulmonar, 60 %; la sinusal, 26%. La sobrevida de pacientes con aspergilosis a un año es de 7%.⁶

Candidosis

Candida es el cuarto patógeno en frecuencia aislado a partir de hemocultivos en caso de infecciones nosocomiales, de 25 a 50% ocurre en la unidad de cuidados intensivos. La mortalidad por candidemia se informa entre 29 y 40%.

Tradicionalmente *C. albicans* ha sido el principal patógeno y actualmente es responsable de 59% de las septicemias a nivel mundial y de 45% en Latinoamérica; sin embargo, se ha observado importante incremento en especies no *albicans* como *C. glabrata* y *C. krusei*, las cuales suelen presentar resistencia al fluconazol. Se ha informado que *C. parapsilosis* puede ser aislada a partir de las manos en 19% de los trabajadores de las unidades de cuidados intensivos.^{1,5}

Micosis en pacientes oncológicos

Los pacientes oncológicos pueden padecer de inmunosupresión por su misma enfermedad, por un padecimiento concomitante o por factores iatrogénicos.

Los defectos en la respuesta inmune celular favorecen la criptococosis, las infecciones por *Pneumocystis jirovecii* y otras micosis endémicas, como coccidioidomicosis e histoplasmosis; mientras que la neutropenia predispone a infecciones por *Candida* y *Aspergillus*.³

El 80% de las infecciones fúngicas en pacientes con cáncer son por *Candida*; en más de 50%, *C. albicans*; *C. glabrata* en 20%, *C. tropicalis* en 15%, *C. parapsilosis* en 7% y *C. krusei* en 4%. En el caso de *Aspergillus*, el más importante es *A. fumigatus*, seguido de *A. flavus* y *A. niger*. Otros hongos importantes son *Pseudoallescheria boydii*, *Trichosporon*, *Fusarium*, *Scytalidium* y los mucorales.⁴

Prácticamente todos los pacientes con cáncer presentarán una infección en el transcurso de su enfermedad y ésta puede ser responsable de la muerte hasta en 50 a 75% de los casos.

Micosis en pacientes trasplantados

En este grupo los patógenos más importantes también son *Candida* y *Aspergillus*. En el trasplante de hígado, las micosis invasivas afectan de 5 a 42% de los pacientes; *Candida* en 62 a 83% y *Aspergillus* en 1 a 8%. Este riesgo se ve influido por el procedimiento quirúrgico, infección concomitante por citomegalovirus o herpes simple tipo 6. En el trasplante de pulmón, las infecciones fúngicas se observan en 15 a 35%, siendo *Aspergillus* el más frecuente (50%). La coinfección con citomegalovirus, la bronquitis obliterante, el rechazo e inmunosupresión son factores de riesgo. De los pacientes trasplantados de riñón, hasta 95% es infección por *Candida*, la mayoría se limita al tracto genitourinario y sólo 5% presenta enfermedad diseminada. Los factores de riesgo son diabetes, diálisis, enfermedad hepática, infección por citomegalovirus, rechazo y terapia con tacrolimus. La sobrevida a uno, dos, cinco y 10 años en los pacientes con diagnóstico de micosis es de 73, 61, 39 y 25%, respectivamente, contra 92, 87, 80 y 75% en los pacientes sin infección fúngica.⁷

El 37% de las micosis invasivas en pacientes trasplantados se debe a otros hongos, entre los que se encuentran hongos blancos, como *Fusarium*, *Pseudoallescheria boydii*, cigomicetos o *Scedosporium* y, sobre todo, hongos negros como *Scytalidium*, *Exophiala* y *Alternaria*.

Respecto a las micosis endémicas, 0.5% de los trasplantados renales en zonas endémicas desarrolla histoplasmosis. La coccidioidomicosis en pacientes con trasplantes en Arizona tiene una incidencia de 3%.^{6,8}

Micosis en pacientes con VIH/sida

Condicionan una gran morbilidad y mortalidad. Varias de ellas son entidades que definen al sida, como la candidosis esofágica, traqueal, bronquial o pulmonar y la criptococosis, coccidioidomicosis o histoplasmosis con diseminación hematológica. En este grupo, las micosis invasivas han disminuido en 20% respecto a la década pasada, debido en parte a la terapia antirretroviral altamente efectiva. Desafortunadamente se calcula que sólo 10% de los pacientes VIH positivos la reciben. En general, las micosis se presentan con manifestaciones clínicas graves, diseminadas o atípicas.^{9,10} La candidosis invasiva es rara y se observa sobre todo en pacientes con catéteres, neutropenia, es-

quemaduras de múltiples antibióticos. La criptococosis es una causa importante de mortalidad. Se calcula una prevalencia de 6 a 10% en Norteamérica y de 30% en África subsahariana. La mayoría se manifiesta como meningitis y aproximadamente 10% en piel.¹¹

La micosis endémica más frecuente en sida es la histoplasmosis, y hasta en 70% se presenta como la primera manifestación de la enfermedad. En la mayoría de los casos es diseminada, 20% afecta el sistema nervioso central y 10% a piel y tracto gastrointestinal.

La coccidioidomicosis define al sida, se puede presentar como reactivación o infección nueva, especialmente en pacientes con niveles de CD4 menores a 200. Tiene una mortalidad de 70%.¹⁰

Penicillium marneffe es un hongo que se ha informado en el sureste de Asia y produce infección en pacientes con niveles de CD4 menores a 100. Se cree que se adquiere por inhalación de esporas o inoculación local a partir de material contaminado con excremento de la rata del bambú.

Recientemente se ha documentado aumento en los informes de aspergilosis, la cual no es común en sida y más bien se presenta de forma secundaria ante factores de riesgo como neutropenia, terapia con esteroides, neoplasia hematológica, diabetes mellitus, esquemas largos de antibióticos o empleo de drogas intravenosas. Se observa con más frecuencia en el tracto respiratorio y después en sistema nervioso central, órbita, senos paranasales, corazón, riñón y aparato auditivo.¹²

Son muchos los hongos capaces de causar micosis en pacientes inmunosuprimidos, entre los más frecuentemente informados se encuentran *Alternaria*, *Aureobasidium*, *Chrysosporium*, *Exophiala*, *Fusarium*, *Geotrichum*, *Rhinochlamydia*, *Rhodotorula*, *Saccharomyces*, *Scedosporium*, *Scytalidium*, *Sporobolomyces* y *Trichosporon*.^{3,4}

Debido a que muchos de los factores de riesgo no son prevenibles o modificables, se requiere proteger a los pacientes susceptibles a la exposición a hongos. Aún queda por definir el tipo de paciente, el agente antifúngico, la vía de administración y el momento adecuado para la terapia profiláctica. En general se reserva para pacientes de alto riesgo.^{2,5}

El desarrollo de mejores técnicas que valoren la sensibilidad de los hongos a los antimicóticos, así como mayores avances en las bases fisiopatológicas, moleculares y genéticas de las infecciones micóticas permitirán reducir en cierta forma la morbilidad y mortalidad que condicionan en los pacientes inmunosuprimidos.

Referencias

1. Fridkin SK, Jarvis WR. Epidemiology of nosocomial fungal infections. Clin Microbiol Rev 1996;9:499-511.
2. Chakrabarti A. Microbiology of systemic fungal infections. J Postgrad Med 2005;51: S16-S20.
3. Clark TA, Hajjeh RA. Recent trends in the epidemiology of invasive mycoses. Curr Opin Infect Dis 2002;15:569-574.
4. Singh N. Trends in the epidemiology of opportunistic fungal infections: predisposing factors and the impact of antimicrobial use practices. Clin Infect Dis 2001;33:1692-1696.
5. Pfaller MA, Diekema DJ. Rare and emerging opportunistic fungal pathogens: concern for resistance beyond *Candida albicans* and *Aspergillus fumigatus*. J Clin Microbiol 2004;42:4419-4431.
6. Singh N, Paterson D. Aspergillus infection in transplant recipients. Clin Microbiol Rev 2005;18:44-69.
7. Singh N. Fungal infections in the recipients of solid organ transplantation. Infect Dis Clin North Am 2003;17:113-134.
8. Baddley JW, Stroud TP, Salzman D. Invasive mold infections in allogeneic bone marrow transplant recipients. Clin Infect Dis 2001;32:1319-1324.
9. Sepkowitz KA. Opportunistic infections in patients with and patients without acquired immunodeficiency syndrome. Clin Infect Dis 2002;15:1098-1107.
10. Minamoto GY, Rosenberg AS. Fungal infections in patients with acquired immunodeficiency syndrome. Med Clin North Am 1997;81:381-409.
11. Subramanian S, Mathai D. Clinical manifestations and management of Cryptococcal infection. J Postgrad Med 2005;51: S21-S26.
12. Cunliffe NA, Denning DW. Uncommon invasive mycoses in AIDS. AIDS 1995;9:411-420.