

Aspergilosis invasiva en el paciente que recibe trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas: epidemiología, diagnóstico, profilaxis y tratamiento

Cruz-Contreras DG

Resumen

La aspergilosis invasiva es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en el paciente que recibe trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas (aloTPH). El riesgo de esta infección fúngica invasiva se debe a múltiples factores; la neutropenia severa prolongada y la inmunosupresión con la que cursan estos pacientes son los más importantes. La aspergilosis invasiva se distingue por invadir cualquier parte del organismo; el pulmón es el órgano afectado con más frecuencia (aspergilosis pulmonar). La incidencia de aspergilosis invasiva ha disminuido en los últimos años debido a la profilaxis antifúngica y a la inclusión de pruebas de escrutinio de manera rutinaria como parte de los protocolos de trasplante hematopoyético en los hospitales. A pesar de lo anterior, el paciente con aspergilosis invasiva tiene elevada tasa de mortalidad en comparación con el paciente sin aspergilosis invasiva; de ahí la importancia del diagnóstico oportuno y correcto para el pronto inicio del tratamiento.

PALABRAS CLAVE: *Aspergillus* sp, aspergilosis invasiva, trasplante alogénico de células hematopoyéticas, galactomanano.

Rev Hematol Mex. 2016 October;17(4):262-267.

Invasive aspergillosis in patients given allogeneic stem cell transplants: Epidemiology, diagnosis, prophylaxis and treatment.

Cruz-Contreras DG

Abstract

Invasive aspergillosis remains as one of the most important causes of morbidity and mortality in allogeneic stem cell transplantation (alloSCT) recipient patients. The risk of acquiring this kind of invasive

Hospital de Especialidades núm. 34, Instituto Mexicano del Seguro Social, Monterrey, Nuevo León, México.

Recibido: junio 2016

Aceptado: septiembre 2016

Correspondencia

Dr. Diego G Cruz Contreras
dr_diego_cruz@hotmail.com

Este artículo debe citarse como

Cruz-Contreras DG. Aspergilosis invasiva en el paciente que recibe trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas: epidemiología, diagnóstico, profilaxis y tratamiento. Rev Hematol Mex. 2016 octubre;17(4):262-267.

fungal infection depends on multiple factors, prolonged neutropenia and immunosuppression are the most important of them. Invasive aspergillosis is characterized by any organ or tissue invasion, lungs are the most often affected (pulmonary aspergillosis). The incidence of invasive aspergillosis has decreased in the last years due to routine inclusion of diagnosis tests and prophylactic drugs in transplant protocols in worldwide hospitals. Despite the above, invasive aspergillosis has an elevated mortality among patients, this is the reason why it is important to do a soon diagnosis and thus start aggressive antifungal treatment.

KEYWORDS: *Aspergillus* sp; invasive aspergillosis; allogeneic stem cell transplantation; galactomannan

Hospital de Especialidades núm. 34, Instituto Mexicano del Seguro Social, Monterrey, Nuevo León, México.

Correspondence

Dr. Diego G Cruz Contreras
dr_diego_cruz@hotmail.com

ANTECEDENTES

Las infecciones fúngicas invasivas continúan siendo de las principales causas de morbilidad y mortalidad entre los pacientes inmunodeprimidos, en especial los que reciben trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas (aloTPH). Las especies *Aspergillus* son los agentes causales más frecuentes y de ellos, *Aspergillus fumigatus* es el más común.¹ El pulmón es el órgano afectado con más frecuencia.¹ En los últimos años la incidencia de infección por este agente ha disminuido gracias a la inclusión de profilaxis antifúngica de manera rutinaria en los protocolos de trasplante de los hospitales, aunque el paciente que adquiere aspergilosis invasiva continúa teniendo una tasa alta de mortalidad.¹ Existen diferentes factores de riesgo que incrementan la probabilidad de adquisición de aspergilosis invasiva, éstos se engloban en tres grupos: factores propios del trasplante (fuente de células tallo, compatibilidad HLA, donador relacionado o no, enfermedad injerto contra huésped, administración de esteroides), del paciente (edad, enfermedad hematológica de base, comorbilidades, infección por citomegalovirus) y del medio ambiente (exposición a zonas de construcción).^{2,3} En la actualidad existen diversas

pruebas de laboratorio que ayudan y orientan al clínico para el pronto diagnóstico e inicio del tratamiento de esa enfermedad.⁴ Una vez que se diagnostica aspergilosis invasiva es importante el tratamiento médico intensivo y prolongado para disminuir la probabilidad de mortalidad en el paciente. El tratamiento quirúrgico no se descarta.¹

Epidemiología

Aspergillus fumigatus se mantiene como la primera causa de infección fúngica invasiva en el paciente receptor de trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas (aloTPH).¹ Este agente es capaz de invadir cualquier órgano o tejido, el pulmón es el más afectado; 75% de los pacientes con aspergilosis invasiva tiene afección pulmonar exclusivamente.¹ La incidencia de aspergilosis invasiva varía de acuerdo con diversos factores; uno de ellos es la fuente de células tallo y el tipo de donador, se han reportado incidencias de 7% en aloTPH de donador relacionado HLA-100% compatible, hasta 27% cuando la fuente de células tallo proviene de cordón umbilical.² Mikulska y su grupo² encontraron incidencia de aspergilosis invasiva de 15%, con afección exclusivamente pulmonar

en 95% de los pacientes. A pesar de que en las últimas décadas la incidencia de aspergilosis invasiva ha disminuido,⁵ la mortalidad en los pacientes que la adquieren se mantiene elevada.⁶ En el estudio prospectivo multicéntrico y observacional CAESAR⁷ se estudiaron 1,401 pacientes que recibieron aloTPH y autoTPH en 31 centros de trasplante en China; encontraron que la incidencia de aspergilosis invasiva en pacientes que recibieron aloTPH y autoTPH fue de 9 vs 4%, respectivamente, media de tiempo de diagnóstico de 45 días en pacientes que recibieron aloTPH y 14 días en los que se sometieron a autoTPH; encontraron, además, que la incidencia acumulada entre los pacientes que recibieron trasplante de donador HLA-100% compatible relacionado, haplotrasplante y donador no relacionado fue de 4.3, 13.2 y 12.8%, respectivamente. En México existe poca información al respecto, aunque un estudio realizado en el Hospital Infantil de México⁸ encontró incidencia de 8% de aspergilosis invasiva en pacientes pediátricos con enfermedad hematológica maligna.

Factores de riesgo

La probabilidad de adquirir aspergilosis invasiva depende de múltiples factores de riesgo; por tanto, a mayor cantidad de factores de riesgo, mayor probabilidad de adquisición. En términos históricos se sabe que la neutropenia prolongada y la inmunosupresión con la que cursan los pacientes receptores de aloTPH es el principal factor de riesgo de adquirir aspergilosis invasiva, aunque ahora sabemos que existen múltiples factores de riesgo. Éstos se dividen en tempranos (incrementan el riesgo de adquisición de aspergilosis invasiva en los primeros 40 días postrasplante) y tardíos (incrementan el riesgo de adquisición de aspergilosis invasiva después de 40 días del trasplante);^{2,3,7} algunos factores incrementan el riesgo temprano y tardío de aspergilosis invasiva. El riesgo de adquisición de aspergilosis invasiva es directamente proporcional el número de

días postrasplante. Marr y colaboradores³ encontraron que de los pacientes con aspergilosis invasiva, 30% se diagnóstico entre el día 0 y 40 postrasplante, mientras que 53% entre el día 41 y 180, sólo 17% la adquirió después del día 180. Los factores de riesgo se enumeran en el Cuadro 1.^{2,3,7} La incidencia de aspergilosis invasiva en el paciente que recibe trasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas (autoTPH) es baja; algunas cohortes reportan incidencias de sólo 1.2%.⁶

Diagnóstico

El diagnóstico de infecciones fúngicas invasivas basado en la clínica y hallazgos radiológicos y microbiológicos puede ser tardado, lo que retrasa el inicio del tratamiento, y con esto incrementa la morbilidad y mortalidad del paciente, por lo que el diagnóstico correcto y oportuno de este tipo de infecciones, en particular aspergilosis invasiva, es indispensable para disminuir la posibilidad de complicaciones infecciosas potencialmente mortales. La simple sospecha de

Cuadro 1. Factores de riesgo de aspergilosis invasiva

Factores tempranos (0-40 días)	Factores tardíos (41-180 días)
- Enfermedad hematológica de base (síndrome mielodisplásico, anemia aplásica, mieloma múltiple) - Trasplante depletado de linfocitos T - Trasplante de cordón umbilical - Médula ósea de donador relacionado como fuente de células tallo - Retraso de injerto neutrofílico mayor de 14 días - Infección por citomegalovirus - Edad - Trasplante con enfermedad hematológica activa - Enfermedad injerto contra huésped grado II o mayor	- Trasplante depletado de linfocitos T - Enfermedad hematológica de base (mieloma múltiple) - Coinfección donador/paciente con citomegalovirus - Retardo de injerto de linfocitos T - Infección viral por parainfluenza de la vía aérea superior - Enfermedad injerto contra huésped grado II o mayor - Administración de esteroides - Edad - Donador no relacionado

infección fúngica (fiebre durante más de 96 horas que no responda a cambio de antibiótico) es suficiente para justificar el inicio del tratamiento en tanto se obtienen resultados de cultivos y otras pruebas diagnósticas.

El diagnóstico de aspergilosis invasiva en el paciente oncológico o que recibe aloTPH se divide en comprobado, probable y posible, según la actualización más reciente del consenso del Grupo de Estudio de la Organización Europea de Investigación y Tratamiento de Cáncer/Micosis (EORT/MGS por sus siglas en inglés) de 2008 (Cuadro 2).⁹

Debido a la baja sensibilidad y especificidad de los cultivos para hongos, así como a la baja tasa de crecimiento en los mismos, las técnicas diagnósticas basadas en la detección de biomarcadores en sangre periférica y diversos fluidos corporales van a la alza; la detección de estos biomarcadores es mucho más rápida, sensible y específica para el diagnóstico de infecciones fúngicas en comparación con los cultivos para hongos.

Galactomanano

Es un polisacárido componente de la pared de *Aspergillus* que se libera durante el crecimiento del hongo, puede detectarse en sangre periférica, lavado broncoalveolar y líquido cefalorraquídeo durante la infección activa incluso cuando aún no hay síntomas; el método de detección es ELISA.¹⁰ Debe realizarse determinación seriada en sangre periférica (cada tres a cuatro días) en el paciente que recibe aloTPH con el fin de detectar aspergilosis invasiva en estadios aun no clínicos.⁴ La determinación mayor o igual a 0.7 o dos determinaciones consecutivas mayores o iguales a 0.5 se consideran probables de aspergilosis invasiva⁴ y justifican el inicio del tratamiento. El uso de galactomanano en sangre periférica detectado por ELISA como prueba de escrutinio para el diagnóstico de aspergilosis invasiva tiene sensibilidad de 69% y especificidad de 93%.¹⁰

Cuadro 2. Criterios de aspergilosis invasiva comprobada y probable según EORT/MGS 2008

Criterios de aspergilosis invasiva comprobada	
Análisis al microscopio, material estéril	Histopatología, citopatología o visualización directa al microscopio de espécimen obtenido por aspiración con aguja fina o biopsia en el que las hifas o levaduras se visualizan acompañadas de evidencia de daño tisular
Cultivos Material estéril	Recuperación y crecimiento del hongo por cultivo de material obtenido por procedimiento estéril de una zona normalmente estéril, pero con datos clínicos o radiológicos de infección en proceso, excluyendo lavado broncoalveolar, orina y material de senos paranasales
Sangre	Cultivo positivo junto con evidencia de infección activa
Criterios de aspergilosis invasiva probable	
Factores del huésped	• Neutropenia (<500 neutrófilos/mcL) más de 10 días • Receptor de aloTPHA • Administración prolongada de esteroide (prednisona o equivalente >0.3 mg/kg/día durante más de tres semanas) • Tratamiento vs linfocitos T (ciclosporina A, etcétera) • Inmunodeficiencia congénita severa
Factores clínicos	• Infección de la vía aérea inferior por tomografía axial computada: radioopacidad bien circunscrita, cavitación • Traqueobronquitis (úlceras, nódulo, seudomembrana, placa vista por broncoscopia) • Infección senonasal (dolor, úlcera nasal, extensión desde los senos paranasales a través de hueso) • Infección en el sistema nervioso central (lesión focal, afección meníngea por imagen o ambas)
Criterios micológicos (pruebas indirectas)	• Galactomano en plasma, suero, lavado broncoalveolar, líquido cefalorraquídeo • β-glucano en plasma o suero

β -glucano

Es un componente de pared de *Candida* spp, *Aspergillus* spp y otras especies fúngicas.⁴ Existen cuatro reactivos comerciales, cada uno con su propio punto de corte. Tiene sensibilidad

de 45 a 65% según el reactivo que se utilice y especificidad cercana al 100%.⁴ Su uso está aprobado por EORCT/MGS, aunque debido a la gran variabilidad en cuanto a su sensibilidad, se usa siempre acompañado de medición de galactomanano y de los datos clínicos.⁴

Profilaxis

Debido a la alta tasa de mortalidad entre los pacientes que adquieren aspergilosis invasiva,⁵ la profilaxis antifúngica juega un papel decisivo. En la actualidad la profilaxis está incluida de manera rutinaria en los protocolos de trasplante de los hospitales de todo el mundo; en México suele realizarse con triazoles tipo itraconazol y fluconazol o anfotericina B deoxicolato a dosis bajas, aunque su eficacia en la prevención de aspergilosis invasiva no se ha demostrado del todo. Con el advenimiento de los azoles de nueva generación (voriconazol y posaconazol), el panorama en cuanto a la prevención de aspergilosis invasiva se supone más alentador. Voriconazol es un azol de nueva generación disponible desde 2003.¹¹ En un estudio multicéntrico, prospectivo, abierto y con distribución al azar se comprobó la eficacia de voriconazol sobre itraconazol como profilaxis en el paciente receptor de aloTPH (49 vs 33%, $p<0.01$).¹² Posaconazol es otro azol de amplio espectro de nueva generación disponible desde 2007.¹¹ En un estudio multicéntrico, con distribución al azar, prospectivo y abierto se comparó la eficacia de posaconazol vs fluconazol e itraconazol como agente profiláctico de aspergilosis invasiva en pacientes con leucemia mieloide aguda y síndrome mielodisplásico con neutropenia prolongada; se reportó aspergilosis invasiva en 2% de los pacientes que recibieron posaconazol y en 8% de los que recibieron fluconazol o itraconazol ($p<0.001$); la supervivencia del grupo de posaconazol fue más prolongada que la del grupo de fluconazol e itraconazol ($p=0.04$).¹³ Con lo anterior, se sugiere la administración

de voriconazol o posaconazol como agentes terapéuticos contra aspergilosis invasiva.

Tratamiento

La aspergilosis invasiva debe tratarse de manera agresiva apenas se tenga sospecha de ella. La mortalidad en el paciente que adquiere aspergilosis invasiva ha disminuido con el paso del tiempo debido a la inclusión de nuevos antifúngicos; a principios del año 2000 la mortalidad era de 45%, tan sólo cinco años después disminuyó a 22%.⁵ En el estudio TRANSNET⁶ se reportó mortalidad de 25%. Dos estudios controlados y con distribución al azar demostraron la eficacia de voriconazol y anfotericina liposomal como tratamiento de primera línea contra aspergilosis invasiva.^{14,15} En el primer estudio se comparó la eficacia de voriconazol contra anfotericina B deoxicolato como tratamiento de primera línea contra aspergilosis invasiva; los pacientes que recibieron voriconazol tuvieron mejor respuesta al tratamiento (53%: 21% respuesta completa y 32% respuesta parcial) en comparación con los pacientes que recibieron anfotericina B (32%: 16.5% respuesta completa, 15.5% respuesta parcial) a las 12 semanas de tratamiento; además, la supervivencia fue de 71 vs 58%.¹⁴ En el segundo estudio se compararon diferentes dosis de anfotericina B liposomal como tratamiento de primera línea contra aspergilosis invasiva en pacientes inmunodeprimidos; 50% de los pacientes logró respuesta a 12 semanas de tratamiento con supervivencia de 72% a dosis de 3 mg/kg/día; además, esta dosis se asoció con menor incidencia de nefrotoxicidad e hipocaliemia en comparación con dosis de 10 mg/kg/día.¹⁵ No hay estudios que comparen voriconazol vs anfotericina B liposomal; en este momento se sugiere la administración de voriconazol como primera línea de tratamiento contra aspergilosis invasiva.¹ Las equinocandinas también se han estudiado como tratamiento de primera línea contra aspergilosis invasiva. En

un estudio multicéntrico, sin distribución al azar, abierto, que probó caspofungina como tratamiento de primera línea contra aspergilosis invasiva en pacientes receptores de aloTPH, el resultado fue una respuesta completa y parcial lograda en 33% de los pacientes a 12 semanas de iniciado el tratamiento.¹⁶ La caspofungina no se recomienda como tratamiento de primera línea contra aspergilosis invasiva.

CONCLUSIONES

La aspergilosis invasiva es una complicación frecuente y potencialmente mortal en el paciente que recibe aloTPH. Deben medirse los factores de riesgo de adquisición de aspergilosis invasiva; a mayor número de factores de riesgo, mayor probabilidad de infección. La profilaxis antifúngica de amplio espectro es obligatoria, al igual que la medición seriada de galactomanano y β -glucano a partir del día 0. La simple sospecha de infección fúngica invasiva es suficiente para el inicio de tratamiento intensivo, las guías y estudios internacionales recomiendan voriconazol como primera línea y en caso de intolerancia al mismo o alteración en enzimas hepáticas se podrá prescribir anfotericina B liposomal. La caspofungina se considera la segunda línea de tratamiento.

REFERENCIAS

1. Blyth C, Gilroy N, et al. Consensus guidelines for the treatment of invasive mould infections in haematological malignancy and haematopoietic stem cell transplantation, 2014. *Int Med J* 2004;44:1333-1349.
2. Mikulska M, Raiola A, et al. Risk factors for invasive aspergillosis and related mortality in recipients of allogeneic SCT from alternative donors: an analysis of 306 patients. *Bone Marrow Transplantation* 2009;44:361-370.
3. Marr K, Carter R, et al. Invasive aspergillosis in allogeneic stem cell transplant recipients: changes in epidemiology and risk factors. *Blood* 2012;100:4358-4366.
4. Marchetti O, Lamothe F, et al. ECIL recommendations for the use of biological markers for the diagnosis of invasive fungal disease in leukemic patients and hematopoietic SCT recipients. *Bone Marrow Transplantation* 2012;47:846-854.
5. Upton A, Kirby K, et al. Invasive aspergillosis following hematopoietic stem cell transplantation: Outcomes and prognostic factors associated with mortality. *Clin Infect Dis* 2007;44:531-540.
6. Kontoyannis D, Marr K, et al. Prospective surveillance for invasive fungal infections in hematopoietic stem cell transplant recipients, 2001-2006: Overview of the Transplant-Associated Infections Surveillance Network (TRANSNET) database. *CID* 2010;50:1091-1100.
7. Yuqian Sun, Meng F, et al. Epidemiology, management, and outcome of invasive fungal disease in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation in China: A multicenter prospective observational study. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015;21:1117-1126.
8. Arellano-Galindo J, Moreno-Galvan M, Sarti E. Infecciones por hongos y neutropenia en un Hospital pediátrico de tercer nivel. *Salud Pública Méx* 2008;50:197-199.
9. Pauw B, Walsh T, et al. Revised definition of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Disease Mycosis Study Group (EORTC/IMG) Consensus Group. *Clin Infect Dis* 2008;46:1813-1821.
10. Pfeiffer C, Fine J, et al. Diagnosis of invasive aspergillosis using a galactomannan assay: A meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2006;42:1417-1427.
11. Vázquez L. Antifungal prophylaxis in immunocompromised patients. *Mediterr J Hematol Infect Dis* 2016;8:1-9.
12. Marks D, Pagliuca A, et al. Voriconazole versus itraconazole for antifungal prophylaxis following allogeneic haematopoietic stem-cell transplantation. *Br J Haematol* 2011;155:318-327.
13. Cornely O, Maertens J, et al. Posaconazole vs fluconazole or itraconazole prophylaxis in patients with neutropenia. *N Engl J Med* 2007;356:348-359.
14. Herbrecht R, Denning D, et al. Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. *N Engl J Med* 2002;347:408-415.
15. Cornely O, Maertens J, et al. Liposomal amphotericin B as initial therapy for invasive mold infection: a randomized trial comparing a high-loading dose regimen with standard dosing (AmBiLoad Trial). *Clin Infect Dis* 2007;44:1289-1297.
16. Herbrecht R, Maertens J. Caspofungin first-line therapy for invasive aspergillosis in allogeneic hematopoietic stem cell transplant patients: an European Organisation for Research and Treatment of Cancer Study. *Bone Marrow Transplantation* 2010;45:1227-1233.