

Opciones en el manejo de infecciones micóticas en el paciente neutropénico

El uso de agentes antimicóticos en el paciente neutropénico es un tema controvertido en el que aún no se han puesto de acuerdo los autores. Sin embargo, actualmente, de acuerdo con la mayoría, hay cuatro opciones para tratar una infección micótica en el paciente con neutropenia: profilaxis, tratamiento empírico, tratamiento anticipado y tratamiento dirigido.

1. **Profilaxis antimicótica.** Se realiza cuando un paciente tiene factores de riesgo para desarrollar micosis sistémica.

En el caso de la aspergilosis invasora, los resultados han sido poco alentadores. Sin embargo, se sabe que en un paciente neutropénico con historia clínica de aspergilosis pulmonar, es conveniente administrar anfotericina B en cada episodio de aplasia medular que se presente, con el fin de evitar recidivas.

El itraconazol usado de manera profiláctica en brotes de aspergilosis ha demostrado en algunos estudios su capacidad para disminuir el número de infecciones invasivas por *Aspergillus*. Hasta el momento no existe suficiente evidencia para sustentar el uso de terapia antimicótica profiláctica en esta patología, ni estudios que hayan demostrado de manera fehaciente reducción en la mortalidad; sin embargo, lo anterior debe ser considerado cuidadosamente en situaciones especiales tales como brotes nosocomiales de aspergilosis en hospitales en remodelación o reparación en donde las tasas de aspergilosis invasiva tienden a producir alta frecuencia de mortalidad.

El consenso general considera que no debe utilizarse profilaxis antimicótica para infecciones por *Candida* en pacientes sin neutropenia, pero no existe acuerdo con relación a pacientes con leucemia y neutropenia. En este aspecto, se ha considerado que cada médico debe determinar su propia estrategia de tratamiento con base en su experiencia y en la epidemiología micótica de cada nosocomio. En donde existe acuerdo es en el uso del fluconazol como profiláctico en pacientes de alto riesgo que han recibido trasplante alogénico o autólogo de médula ósea.

2. **Terapia empírica antimicótica.** Se utiliza como tratamiento temprano durante las primeras fases del establecimiento de la infección.

La terapia antimicótica empírica ha ganado aceptación, ya que se ha logrado documentar invasión micótica en los tejidos, en el torrente sanguíneo o en ambos en el 25 a 40% de pacientes neutropénicos con fiebre persistente y se ha observado mortalidad elevada cuando no se instituye tratamiento de manera temprana o cuando se inicia hasta que se cuenta con el diagnóstico específico.

En la actualidad existen pruebas de laboratorio que tienen el propósito de establecer el diagnóstico etiológico en la fase temprana de la enfermedad, como la detección de antígeno polisacárido galactomanan en suero mediante anticuerpos monoclonales, detección de metabolitos fúngicos y ácidos nucleicos que están

siendo evaluadas como pruebas diagnósticas rápidas no invasivas.

El empleo racional de terapia antifúngica con anfotericina B en casos de fiebre refractaria o fiebre que recurre de tres a siete días después de haber obtenido respuesta terapéutica con tratamiento antimicrobiano, se basa principalmente en dos factores:

a) La incapacidad de detectar de manera temprana infección micótica y poder actuar rápidamente en pacientes con múltiples factores predisponentes.

b) La observación de que la demora en la administración de la anfotericina B ocasiona una pobre respuesta clínica y un aumento de la mortalidad.

El empleo de anfotericina B a dosis moderadas (0.5 mg/Kg/día) ha dado respuesta en el 50 al 70% de los pacientes, produciendo buena respuesta antifúngica en infecciones por especies de *Candida* comunes.

En pacientes con fiebre refractaria colonizados por *Candida sp* o por especies no *albicans* se emplearán dosis más altas de anfotericina.

Debido a que las infecciones micóticas son muy difíciles de diagnosticar en forma rápida, se administra tratamiento antimicótico empírico en todos los pacientes con neutropenia y fiebre de más de siete días. El tratamiento antimicótico empírico de reconocida eficacia ha sido la anfotericina B. La dosis habitual es de 0.5 mg/Kg/día; esta dosis puede variar dependiendo de los centros hospitalarios en donde se han realizado los estudios con rangos que fluctúan entre 0.3-0.7 mg/Kg/día.

El periodo y la dosis óptimos en el tratamiento empírico, así como la elección del agente antimicótico es todavía motivo de debate mientras se evalúan nuevos métodos diagnósticos, nuevos agentes antimicóticos y aparición de nuevas cepas resistentes.

La Escuela Europea en una Reunión de Consenso y la Sociedad Americana de Oncología Clínica han recomendado el uso de citoquinas como factor estimulante de colonias G (FEC-G) o el factor estimulante de colonias GM (FEC-GM) en niños con fiebre y neutropenia, en quienes la frecuencia esperada de infección micótica es mayor de 40%. También se recomiendan para futuros ciclos terapéuticos después de un episodio febril con infección documentada.

Para el tratamiento de pacientes neutropénicos estables con candidemia sin evidencia clínica, de laboratorio o gabinete de micosis profunda estables, la mayoría de los investigadores recomienda el uso de fluconazol a la dosis de 6 mg/Kg cada 12 horas. Debido a la vida media del antimicótico, es menor en niños que en adultos. También se ha usado la anfotericina B a dosis de 0.5-1 mg/Kg/día en ciclos cortos de dos semanas, particularmente si la fungemia es causada por *Candida albicans*. En caso de persistir la neutropenia más de dos semanas, debe continuarse la administración de anfotericina B hasta la recuperación de la neutropenia.

En pacientes neutropénicos con candidemia cateterizados en forma permanente, la mayoría de los investigadores recomienda la remoción del catéter y además, tratamiento antimicótico.

Algunos autores recomiendan dosis más altas que las convencionales de 0.75-1 mg/Kg/día, particularmente si se demuestra fungemia por *Candida tropicalis* y *Candida parapsilosis*, o en pacientes con evolución tórpida a pesar de la administración de anfotericina B.

Los pacientes con neutropenia y candiduria persistente aún siendo asintomáticos, deben ser tratados, ya que la colonización es extraordinariamente común y puede ser una puerta de entrada a infecciones genitourinarias o infecciones sistémicas por disseminación hematógena.

También se recomienda como terapia adyuvante el uso de FEC-G o FEC-GM en especial en pacientes con neutropenia persistente.

En niños con mucositis severa se recomienda el uso de fluconazol a dosis de 2 a 3 mg/Kg/día, una vez al día.

Los pacientes persistentemente febriles con esofagitis pueden requerir terapia empírica con anfotericina B a dosis de 0.5 mg Kg/día por periodos de siete a 14 días, dependiendo de la respuesta terapéutica. Ésta debe ser administrada durante periodos más largos a pesar de la desaparición de la sintomatología, ya que la resolución de los síntomas no necesariamente significa la desaparición de esofagitis por *Candida* en pacientes neutropénicos. La profilaxis y el tratamiento empírico pueden ser inoperantes en pacientes sin granulocitos para la prevención de este tipo de infecciones.

El fluconazol y el ketoconazol probablemente reducen la frecuencia de infección micótica, pero la resistencia de *Candida* a los compuestos azólicos está bien documentada. La resistencia a los compuestos azólicos se ha visto principalmente incrementada en pacientes con menos de 50 células CD-4⁺ por microlitro.

El tratamiento empírico con fluconazol de esofagitis por *Candida* en pacientes con HIV está indicado en pacientes con menos de 100 células CD-4⁺.

3. Tratamiento antimicótico anticipado. Este abordaje es un intento de limitar el uso de agentes antimicóticos en pacientes con marcadores de infección fúngica invasora incipiente. En este aspecto, se ha demostrado que la vigilancia de mucosas con relación a la colonización por *Candida* es un valioso indicador que puede predecir infección invasora cuando dos o más sitios se encuentran colonizados o cuando se aísla *C. tropicalis*.

En un estudio reciente, se administró tratamiento con fluconazol a pacientes con quimioterapia o trasplante de médula ósea colonizados con más de 10 UFC en exudado bucal o con 10³ UFC por gramo de heces. Sólo se presentó un caso de candidiasis invasora de un total de 49 episodios neutropénicos, durante los cuales se logró que los pacientes tuvieran menos colonización y, por consiguiente, ya no recibieron fluconazol. Del total de los pacientes el 45% recibió fluconazol.

4. Tratamiento antimicótico dirigido. Se realiza cuando se detecta al agente causal. Es la manera idónea de reducir la toxicidad, desarrollo de resistencias y el costo día/cama. Sin embargo, es una opción con la que no cuentan muchas unidades hospitalarias, ya que requiere de laboratorios especializados de

micología y métodos de diagnóstico con alta sensibilidad y especificidad como pruebas de detección de antígeno galactomanan por anticuerpos monoclonales, hemocultivo por centrifugación filtración o lisis centrifugación; pruebas como el zimograma y el auxanograma para determinar las especies de *Candida*.

Mientras que las pruebas de alta sensibilidad y especificidad no estén disponibles en la mayoría de los hospitales de segundo y tercer nivel, el tratamiento dirigido que no contemple las alternativas de tratamiento anticipado o empírico, no es una opción adecuada para el manejo de infecciones tempranas de naturaleza micótica.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Schollossberg D. Therapy of Infectious Disease. Mosby Co. USA. 1996; pp 268-73.
2. Edwards JE, *et al.* International conference for the development of a consensus on the management and prevention of severe candidal infections. CID 1997;25:43-59.
3. Anaissie EJ, Darouiche RO, Abi-Said D, *et al.* Management of invasive candidal infections: Result of a prospective, randomized, multicenter study of fluconazole versus amphotericin B and review of the literature. Clin Infect Dis 1996;23:964-92.
4. Christopher C, Kibbles H. Actualidades en el manejo de las infecciones fúngicas en pacientes neutropénicos. Enf Infec y Microbiol. 1999;19:31-44.

Dr. Rogelio Paredes Aguilera *

Dr. Óscar Vázquez Tsuji **

Dra. Norma López Santiago *

Dra. Teresita Campos Rivera **

Dra. Catalina Taboada Meza *

** Servicio de Hematología*

*** Servicio de Parasitología y Micología*