

Ponencia

Correlación clínico-microbiológica en pacientes tratados con azoles

C. Quereda Rodríguez-Navarro

Servicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital Ramón y Cajal, Madrid

En las infecciones bacterianas es bien conocida la correlación existente entre la respuesta clínica a un antibiótico y los resultados de las pruebas de sensibilidad a los antimicrobianos probados en el laboratorio. Para la mayoría de las bacterias estas pruebas son estándar y se usan habitualmente para guiar el tratamiento. En el campo de las infecciones fúngicas no ocurre lo mismo: hasta ahora las pruebas de sensibilidad en el laboratorio no se han realizado de forma habitual y no se han utilizado en la práctica clínica para elegir o modificar un tratamiento antifúngico concreto. Ello se debe a diferentes motivos: 1) hasta hace unos años las infecciones fúngicas eran poco frecuentes y afectaban a una población muy concreta y a un número limitado de pacientes; 2) además, se disponía de pocos antifúngicos para uso clínico y, en general, su patrón de sensibilidad era predecible, pues las resistencias primarias para el agente más habitual en la práctica clínica, *Candida albicans*, eran muy raras y los factores asociados a las resistencias secundarias eran bien conocidos y sospechables en pacientes con historia de tratamiento antifúngico previo; 3) las pruebas de sensibilidad a los antifúngicos han tenido dificultades en su desarrollo, fundamentalmente por problemas de estandarización; y 4) la interpretación de los resultados de las pruebas de sensibilidad es difícil, ya que en las infecciones fúngicas existen muchos factores que influyen en la respuesta clínica independientemente del tratamiento antifúngico empleado. Sin embargo, algunos de estos hechos están cambiando en los últimos años. La complejidad de la práctica médica ha llevado consigo un aumento de pacientes inmunodeprimidos y, por tanto, susceptibles de padecer infecciones fúngicas. El número de antifúngicos disponibles ha ido aumentando de forma progresiva y su uso se ha extendido, tanto para la profilaxis como para el tratamiento. En consecuencia, el problema de la resistencia a los antifúngicos está adquiriendo cada vez mayor relevancia. Por ello, se hace necesario disponer en el laboratorio de pruebas fiables de sensibilidad *in vitro*, así como conocer bien su correlación con la respuesta clínica y cuáles son las indicaciones para su práctica.

En 1992, el *National Committee for Clinical Laboratory Standards* (NCCLS) norteamericano publicó el primer método normalizado (*Proposed Standard*) para la determinación de la sensibilidad a los antifúngicos. Esto supuso un gran avance en este campo, ya que permitió que los estudios sobre sensibilidad a los antifúngicos se homogeneizaran y que sus resultados pudieran generalizarse (1). Numerosos trabajos han demostrado que un buen seguimiento del método estándar del NCCLS ofrece una reproducibilidad mayor del 90%, tanto dentro del mismo laboratorio como con otros (2).

En general, las pruebas de sensibilidad tienen como principal objetivo predecir la respuesta clínica y microbiológica a un tratamiento concreto. En la actualidad, en el campo de la micología existen numerosos trabajos utilizando los métodos

del NCCLS que demuestran una buena correlación entre la sensibilidad *in vitro* y la respuesta clínica. Sin embargo, estos estudios también han demostrado que la capacidad para predecir la respuesta depende de la población estudiada, del tipo de infección y de los antifúngicos probados (3-6). Hoy día sabemos que con las pruebas de sensibilidad a los antifúngicos hay una buena relación entre resistencia *in vitro* y fracaso terapéutico, pero no entre sensibilidad *in vitro* y éxito terapéutico (7).

Entre los diferentes antifúngicos de que disponemos, los más estudiados han sido los azoles, pues es en ellos donde la resistencia, en especial la secundaria o adquirida, ha emergido como un problema más acuciente (8, 9). Dentro de los azoles, el fármaco más estudiado ha sido el fluconazol, por ser uno de los antifúngicos más empleados.

De las diferentes situaciones clínicas, la candidiasis orofaríngea en pacientes con infección por VIH ha sido, sin duda, la infección fúngica en que más se ha estudiado este problema, tanto por su frecuencia como por la facilidad y la rapidez en comprobar su respuesta clínica y microbiológica (3-5). Además, fue en este tipo de pacientes y de infecciones en los que se empezó a describir de forma alarmante la emergencia de cepas de *Candida* con sensibilidad disminuida a los azoles (8, 9). Numerosos trabajos en candidiasis orofaríngea en pacientes con VIH tratados con fluconazol demuestran una excelente correlación entre las concentraciones mínimas inhibitorias (CMI) obtenidas con este fármaco y la respuesta clínica y microbiológica (3-5).

No ocurre lo mismo con otras infecciones, como la candidemia y la candidiasis diseminada, donde la experiencia con este tipo de estudios es más limitada, y en las cuales se ha encontrado una peor correlación clínico-microbiológica (10, 11). Probablemente en este tipo de infecciones hay más factores (sobre todo dependientes del huésped), independientes de las CMI a los antifúngicos, que influyen de forma intensa en el curso clínico.

Con *Cryptococcus neoformans* hay también experiencia con las pruebas de sensibilidad a fluconazol, itraconazol y 5-fluorocitosina, así como con su correlación con la respuesta clínica en episodios de meningitis criptocócica (12). Un estudio mostró que la combinación de las CMI de fluconazol con la positividad o negatividad de los hemocultivos mejora la capacidad para predecir la respuesta al tratamiento en la meningitis criptocócica (13).

Las pruebas de sensibilidad se han estandarizado para los hongos filamentosos. Sin embargo, la experiencia con ellas es limitada debido a la menor frecuencia de las infecciones invasoras causadas por estos hongos. Se necesitan más estudios para establecer una buena correlación clínica (14).

Las indicaciones para la realización de pruebas de sensibilidad a los antifúngicos no están aún establecidas. Hoy día, y a pesar de los avances realizados, no se recomienda su determinación de forma habitual y sólo se aconseja en casos de candidiasis orofaríngeas y esofágicas en pacientes con infección por VIH cuando existe una mala respuesta clínica. En otro tipo de micosis las pruebas de sensibilidad están menos desarrolladas, han demostrado una peor correlación clínico-microbiológica y no existen, por tanto, recomendaciones establecidas en cuanto a su utilización (15). Sería razonable emplear estas pruebas en infecciones fúngicas en caso de mala respuesta clínica, en episodios recurrentes y en aquellos pacientes en que la infección fúngica ocurriera en el contexto de un tratamiento profiláctico prolongado.

BIBLIOGRAFÍA

1. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of yeasts. Proposed standard M27-P. National Committee for Clinical Laboratory Standards, Villanova, Pennsylvania 1992.
2. Fromtling, R.A., Galgiani, J.N., Phaller, M.A. y cols. *Multicenter evaluation of a broth microdilution antifungal susceptibility test for yeasts*. Antimicrob Agents Chemother 1993; 37: 39-45.
3. Chavanet, P., López, J., Grappin, M. y cols. *Cross-sectional study of the susceptibility of Candida isolates to antifungal drugs and in vitro-in vivo correlation in HIV-infected patients*. AIDS 1994; 8: 945-950.
4. Rodríguez-Tudela, J.L., Martínez-Suárez, J.V., Dronda, F. y cols. *Correlation of in vitro susceptibility test results with clinical response: A study of azole therapy in AIDS patients*. J Antimicrob Chemother 1995; 35: 793-804.
5. Quereda, C., Polanco, A., Giner, C. y cols. *Correlation between in vitro resistance to fluconazole and clinical outcome of oropharyngeal candidiasis in HIV-infected patients*. Eur J Clin Microb Infect Dis 1996; 15: 30-37.
6. Ghannoum, M.A. *Is antifungal susceptibility testing useful in guiding fluconazole therapy?* Clin Infect Dis 1996; 22: S161-S165.
7. Espinel-Ingroff, A. *Clinical utility of in vitro antifungal susceptibility testing*. Rev Esp Quimioterap 2000; 13: 161-166.
8. Ng, T.T.C., Denning, D.W. *Fluconazole resistance in Candida in patients with AIDS – A therapeutic approach*. J Infect 1993; 26: 117-125.
9. Rex, J.H., Rinaldi, M.G., Pfaller, M.A. *Resistance of Candida species to fluconazole*. Antimicrob Agents Chemother 1995; 39: 1-8.
10. Rex, J.H., Phaller, M.A., Galgiani, J.N. y cols. *Development of interpretative breakpoints for antifungal susceptibility testing: Conceptual framework and analysis of in vitro-in vivo correlation data for fluconazole, itraconazole, and Candida infections*. Clin Infect Dis 1997; 24: 235-247.

11. Rex, J.F., Phaller, M.A., Barry, A.L., Nelson, P.W., Webb, C.D. for the NIAID Mycoses Study Group and the Candidemia Study Group. *Antifungal susceptibility testing of isolates from a randomized, multicenter trial of fluconazole versus amphotericin B as treatment of nonneutropenic patients with candidemia*. Antimicrob Agents Chemother 1995; 39: 40-44.
12. Aller, A.I., Martín-Mazuelos, E., Lozano, F. y cols. *Correlation of fluconazole MICs with clinical outcome in cryptococcal infection*. Antimicrob Agents Chemother 2000; 44: 1544-1548.
13. Witt, M.D., Lewis, R.J., Larsen, R.A. y cols. *Identification of patients with acute AIDS-associated cryptococcal meningitis who can be effectively treated with fluconazole: The role of antifungal susceptibility testing*. Clin Infect Dis 1996; 22: 322-328.
14. Phaller, M.A., Yu, W.L. *Antifungal susceptibility testing. New technology and clinical applications*. Infect Dis Clin North Am 2001; 15: 1227-1261.
15. Pfaller, M.A., Rex, J.H., Rinaldi, M.G. *Antifungal susceptibility testing: Technical advances and potential clinical applications*. Clin Infect Dis 1997; 24: 776-784.