

Ponencia

Aportación de los azoles de segunda generación en las infecciones por *Candida* spp.

M. Lizasoain, C. Díaz-Pedroche y C. Lumbreras

Unidad de Enfermedades Infecciosas, Hospital 12 de Octubre, Madrid

La incidencia de infecciones fúngicas invasoras ha aumentado en las últimas dos décadas debido a varios factores: el incremento del número de pacientes inmunodeprimidos (tratamientos quimioterápicos oncológicos, trasplante de órganos, sida, pacientes sometidos a tratamiento esteroideo), el empleo de antibacterianos de amplio espectro y el mayor uso de procedimientos médicos invasores.

Candida albicans y *Aspergillus* spp. son las principales causas de estas infecciones. Sin embargo, en los últimos años se ha observado la emergencia de especies de *Candida* distintas de *C. albicans*, así como otros hongos oportunistas que antes eran raros. Así, se observa un aumento en la proporción de *Candida glabrata* y *Candida krusei* relacionado con el uso de azoles de primera generación, o de *Candida parapsilosis* en relación con los catéteres.

El incremento del uso de azoles como profilaxis ha disminuido la incidencia de candidiasis invasora en algunas poblaciones (pacientes sometidos a trasplante de progenitores hematopoyéticos). Sin embargo, el empleo de azoles puede llevar a la aparición de cepas de *C. albicans* resistentes, así como a la aparición de especies distintas a ella resistentes a este azol.

La candidiasis invasora incluye un amplio espectro de enfermedad: candidemia, candidiasis diseminada y afectación visceral profunda. La candidemia es la cuarta infección hematogena más frecuente en Estados Unidos, detrás de los estafilococos coagulasa negativos, *Staphylococcus aureus* y *Enterococcus* spp., y hay una tendencia de incremento de frecuencia en Europa.

Hasta hace 20 años, las opciones terapéuticas de la infección fúngica invasora estaban limitadas a la amfotericina B y la 5-fluorocitosina. La introducción de los triazoles en la década de 1980 y la aparición de las equinocandinas y los triazoles de segunda generación al final de la de 1990 han supuesto un avance en el tratamiento de esta infección, disponiendo de fármacos más potentes y menos tóxicos.

Nuestro propósito es repasar los datos más recientes sobre la epidemiología clínica y la incidencia de la candidemia, la mortalidad atribuible a ella y la experiencia clínica de tratamiento de la candidiasis con azoles de segunda generación.

EPIDEMIOLOGÍA CLÍNICA E INCIDENCIA

Recientemente se ha publicado un estudio observacional, prospectivo y multicéntrico (1), de pacientes con candidemia ingresados en hospitales terciarios de Estados Unidos durante los años 1995-1997 en paralelo con un ensayo terapéutico aleatorizado. De un total de 1593 pacientes incluidos en ambos estudios, 1449 eran adultos. Aunque *C. albicans* fue la espe-

cie más común, representando el 45% de los aislamientos, se observó la emergencia de especies no *albicans* como causa principal de candidemia en hospitales terciarios, suponiendo más de la mitad de los casos y encabezadas por *C. glabrata* (21%) y *C. parapsilosis* (12%). Además, la candidemia continúa asociada a una elevada morbimortalidad a pesar del tratamiento antifúngico. La supervivencia a los tres meses de estos pacientes fue del 54% (mortalidad global del 40% y de causa específica del 12%). Los pacientes que no recibieron tratamiento antifúngico tuvieron una supervivencia significativamente inferior a los que sí lo recibieron (39% frente a 59%; $p < 0.001$), lo que apoya, de nuevo, el tratamiento de todos los pacientes con candidemia.

Los pacientes que recibieron sólo fluconazol presentaron una supervivencia superior a los que recibieron otros regímenes antifúngicos (66% frente a 55%; $p = 0.001$). Sin embargo, al analizar el índice de gravedad de ambos grupos medidos por el APACHE II, se aprecia que los que recibieron fluconazol presentaban un índice ligeramente inferior (17 frente a 18; $p = 0.086$). No se hallaron diferencias cuando se analizaba esta variable en el grupo de *C. glabrata*.

Una vez analizada la mortalidad por especies, destaca que *C. albicans* se asocia con una mayor mortalidad global y específica (47% y 14%, respectivamente), mientras que *C. parapsilosis* era la que presentaba una menor mortalidad asociada (24% global y 2% específica), lo que sugiere una variabilidad clínicamente importante en la virulencia.

Por último, cabe destacar de este estudio la diferencia en los índices de gravedad de los pacientes incluidos en el ensayo terapéutico y los del estudio observacional. Los primeros presentaban un APACHE II significativamente más bajo (16,1 frente a 18,6). La exclusión de pacientes graves puede influir en la interpretación de los resultados de estos estudios.

Almirante y cols. (2) presentaron recientemente el primer estudio de población de candidemia realizado en Europa, que recoge 167 casos de candidemia, lo que supone una incidencia de 3,5/100.000, algo inferior a la comunicada en Estados Unidos. *C. albicans* fue la especie más frecuente (57%), seguida de *C. parapsilosis* (19%) y *C. glabrata* (8%). La mortalidad global fue del 44%. Cinco cepas fueron resistentes al fluconazol (CMI ≥ 64 mg/l) y diez fueron sensibles dependiendo de la dosis (CMI 16-32 mg/l).

Otro estudio español reciente (3) recoge las candidemias y su sensibilidad a los antifúngicos entre 1996 y 2001. En los últimos cinco años se observó que más de la mitad de los casos aislados son *Candida* no *albicans*. La resistencia al fluconazol fue rara entre las especies más comunes.

Por otro lado, Guadlaugsson y cols. (4) revisan la mortalidad atribuible a candidemia nosocomial 15 años después de un estudio retrospectivo que demostró una mortalidad atribuible del 38%. El propósito es conocer la incidencia, la distribución por especie, la tasa de resistencia y la influencia del tratamiento antifúngico en la mortalidad. Realizan un estudio de tipo casos y controles, teniendo especial cuidado en la selección de los controles en cuanto a enfermedad subyacente, duración de tiempo en riesgo, procedimientos quirúrgicos y otros, para evitar la posibilidad de supervalorar la mortalidad atribuible por la gravedad de los casos. En un periodo de cinco años recogen un total de 108 casos, lo que supone una incidencia de 5,3 episodios de candidemia por 10.000 ingresos, ligeramente inferior a la del estudio previo, siendo la cuarta causa después de los estafilococos coagulasa negativos, *S. aureus* y *Enterococcus* spp.

C. albicans fue la especie más frecuente (63%), seguida de *C. glabrata* (17%) y *C. parapsilosis* (12%). Sólo tres cepas fueron resistentes al fluconazol. La mayoría de los aislamientos de *C. glabrata* fueron sensibles dependiendo de la dosis (16-32 mg/l). La mortalidad global fue del 61%, con una mortalidad atribuible del 49%. La mortalidad global no difirió significativamente entre especies ni dependiendo de la sensibilidad al fluconazol.

La mortalidad del grupo control (12%) fue mucho más alta que la existente entre pacientes ingresados en hospitales de agudos (2,5%), lo que hace que la elevada mortalidad atribuible encontrada sea resultado de añadirse a la ya elevada mortalidad de los pacientes en riesgo de adquirir una candidemia nosocomial. En este estudio, la mortalidad asociada a candidemia nosocomial se mantiene mucho más alta que la que se debería esperar como resultado sólo de la enfermedad subyacente, y esto a pesar del uso generalizado de formulaciones lipídicas de amfotericina y de fluconazol, pero no se relaciona con un incremento en la tasa de resistencia a los antifúngicos. Aunque no está claro que todas las muertes sean atribuibles a candidemia nosocomial, sí está claro que es una complicación devastadora que requiere soluciones.

ESTUDIOS DE SENSIBILIDAD *IN VITRO*

Los estudios de sensibilidad *in vitro* muestran una excelente actividad de los azoles de segunda generación frente a *Candida* spp., incluso en cepas resistentes al fluconazol. Estos estudios se tratan con detalle en otras ponencias, por lo que sólo destacaremos algunos datos de interés clínico.

En diversas series se ha observado que las cepas no sensibles al fluconazol presentan una concentración mínima inhibitoria (CMI) de voriconazol y posaconazol más elevada que las sensibles al fluconazol. En el estudio realizado por Rubio Calvo y cols. (5) sobre 113 aislamientos clínicos de *Candida* spp., todas las cepas no sensibles al fluconazol presentaban CMI ligeramente más elevadas, aunque fueron inhibidas por una concentración de voriconazol y posaconazol <1 mg/l. Ambos azoles mostraron una actividad excelente frente a *Candida* spp., siendo el voriconazol algo más activo *in vitro* que el posaconazol. Marco y cols. (3) observaron que todas las cepas resistentes al fluconazol fueron sensibles al voriconazol.

Pfaller y cols. (6) comunican los resultados del estudio ARTEMIS correspondientes a 2001-2002. En esta serie encuentran una correlación positiva entre las CMI de fluconazol y las de voriconazol y posaconazol, aunque los valores de CMI₉₀ de estos últimos fueron al menos 16-32 veces más bajos que los de fluconazol. Sin embargo, la mitad de las cepas resistentes al fluconazol (≥ 64 mg/l) tenían unas CMI de voriconazol y posaconazol ≥ 2 mg/l (excepto *C. krusei*). Takakura y cols. (7) comunican que un 34,6% de sus cepas no sensibles al fluconazol (≥ 16 mg/l) presentan una CMI de voriconazol ≥ 2 mg/l.

EXPERIENCIA CLÍNICA

Por último revisamos la experiencia clínica con el uso de azoles de segunda generación en el tratamiento de la candidiasis invasora.

Hegener y cols. (8) publican en 1998 su experiencia en el tratamiento con voriconazol de esofagitis candidiásica refractaria a fluconazol en 12 pacientes con sida. Al séptimo día, la mitad se había curado y una cuarta parte había mejorado. De los tres restantes uno mejoró al decimocuarto día y en los otros dos no hubo respuesta clínica. En un estudio aleatorizado (9) y doble ciego que compara el uso de voriconazol y fluconazol en 391 casos de esofagitis candidiásica en pacientes inmunodeprimidos se concluye que la eficacia, medida por curación endoscópica, fue similar (98,3 frente a 95,1), con una tolerabilidad y seguridad aceptables de ambos fármacos. Por tanto, el voriconazol es eficaz en el tratamiento de la esofagitis candidiásica incluso en casos de enfermedad refractaria al fluconazol.

Perfect y cols. (10) comunican su experiencia de tratamiento de rescate con voriconazol en infecciones fúngicas refractarias o por intolerancia al tratamiento antifúngico indicado previamente. En 87 casos de candidiasis invasora (86% refractarias) obtienen una respuesta global del 55%, siendo del 60% para esofagitis, del 55% en casos de candidiasis sistémica no esofágica y del 52% en candidemia refractaria. La proporción global de pacientes vivos a los tres meses de iniciado el tratamiento fue de tres de cuatro pacientes. Estos autores concluyen que el voriconazol puede tener un impacto positivo en al menos la mitad de los casos de candidiasis invasora refractaria.

Por último, Ostrosky-Zeichner y cols. (11) han publicado recientemente la experiencia del tratamiento de rescate (uso compasivo) con voriconazol en 52 casos de candidiasis invasora (más del 90% enfermedad refractaria al tratamiento antifúngico). La respuesta global fue del 56%. Según la especie implicada, los casos de *C. krusei* fueron los que obtuvieron una respuesta mayor (70%), frente a los de *C. glabrata*, que presentaron una respuesta menor (38%). No se encontraron diferencias entre los casos con o sin tratamiento previo con azoles. Los autores concluyen que el voriconazol puede ser un antifúngico adecuado en la terapia de rescate de candidiasis invasora incluso en caso de exposición previa a azoles e infección por *C. krusei*, siendo necesaria mayor experiencia en el tratamiento de cepas resistentes a los azoles de primera generación.

Está en marcha un estudio multinacional, aleatorizado y ciego, que compara voriconazol con amfotericina B seguido de fluconazol para el tratamiento de la candidemia en pacientes no neutropénicos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Pappas, P.G., Rex, J.H., Lee, J. y cols. *A prospective observational study of candidemia: Epidemiology, therapy and influences on mortality in hospitalized adult and pediatric patients*. Clin Infect Dis 2003; 37: 634-643.
2. Almirante, B., Rodríguez, D., Morgan, J. y cols. *Population-based surveillance for Candida bloodstream infections in Barcelona: Epidemiology and incidence of fluconazole resistance*. 43rd ICAAC, Chicago, Illinois 2003.
3. Marco, F., Danés, C., Almela, M. y cols. *Trends in frequency and in vitro susceptibilities to antifungal agents, including voriconazole and anidulafungin, of Candida bloodstream isolates. Results from a six-year study (1996-2001)*. Diagn Microbiol Infect Dis 2003; 46: 259-264.
4. Guadlaugsson, O., Gillespie, S., Lee, K. y cols. *Attributable mortality of nosocomial candidemia, revisited*. Clin Infect Dis 2003; 37: 1172-1177.

5. Rubio Calvo, M.C., Gil, J., Ramírez de Ocariz, I., Benito, R., Rezusta, A. *Actividad in vitro de fluconazol, voriconazol y posaconazol frente a Candida spp.* Rev Esp Quimioterap 2003; 16: 227-232.
6. Pfaller, M.A., Messer, S., Boyken, L. y cols. *Activities of voriconazole (VOR), posaconazole (POS) and fluconazole (FLU) against 3932 Candida species and 237 Cryptococcus neoformans: Report from the ARTEMIS Global Antifungal Surveillance Program, 2001-2002.* 43rd ICAAC, Chicago, Illinois 2003.
7. Takakura, S., Fujihara, N., Kudo, T., Iinuma, Y., Ichiyama, S. *National surveillance of antifungal susceptibility to 6 agents including voriconazole and micafungin for Candida bloodstream isolates in Japan.* 43rd ICAAC, Chicago, Illinois 2003.
8. Hegener, P., Troke, P.F., Fatkenheuer, G., Diehl, V., Ruhnke, M. *Treatment of fluconazole-resistant candidiasis with voriconazole in patients with AIDS.* AIDS 1998; 12: 2227-2228.
9. Ally, R., Schürmann, D., Kreisel, W. y cols. *A randomized, double-blind, double-dummy, multicenter trial of voriconazole and fluconazole in the treatment of esophageal candidiasis in immunocompromised patients.* Clin Infect Dis 2001; 33: 1447-1454.
10. Perfect, J.R., Marr, K.A., Walsh, T.J. y cols. *Voriconazole treatment for less-common, emerging or refractory fungal infections.* Clin Infect Dis 2003; 36: 1122-1131.
11. Ostrosky-Zeichner, L., Oude Lashof, A.M.L., Kullberg, B.J., Rex, J.H. *Voriconazole salvage treatment of invasive candidiasis.* Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2003; 22: 651-655.