

Editorial

Efecto de los nuevos antifúngicos en la etiología de las micosis invasoras: emergencia, resistencia e infección de brecha

M. Salavert¹ e I. Jarque²

¹Unidad de Enfermedades Infecciosas y ²Servicio de Hematología,
Hospital Universitario La Fe, Avda. Campanar 21, 46009 Valencia

El panorama de las micosis invasoras ha cambiado sustancialmente en los últimos cinco años, tanto para el micólogo como para el médico clínico. No sólo se han producido cambios llamativos en la epidemiología y el diagnóstico, sino también en los aspectos pronósticos y terapéuticos. En esta transformación ha influido enormemente el advenimiento de nuevos fármacos, unos ampliando y mejorando la eficacia y la tolerabilidad de los ya existentes (polienos, azoles), otros inaugurando una nueva clase de antifúngicos (equinocandinas).

A partir de aquí, la metamorfosis de la epidemiología de las infecciones fúngicas invasoras en los pacientes inmunodeprimidos y hospitalizados no ha hecho más que comenzar. Es relativamente fácil establecer una similitud con lo que ha ocurrido en los últimos decenios con las infecciones bacterianas: la aparición de cepas multirresistentes o de nuevas clonas con modificaciones en sus determinantes de virulencia debido a la presión selectiva de los antibióticos, por uso, uso excesivo, mal uso o abuso, según apreciación de cada cual. Siguiendo este razonamiento, es muy probable que en pocos meses debamos incorporar al lenguaje micológico una serie de términos procedentes del

mundo de la infección bacteriana, conceptualmente muy plenos de significado pero también controvertidos. Por ello, tal vez haya que acuñar nuevos términos para denominar, en el terreno de las infecciones fúngicas invasoras, el concepto bacteriológico de “daño colateral” (1), debido al empleo sobredimensionado de determinadas clases de antifúngicos, sea como profilaxis primaria o secundaria o bien como tratamientos prolongados que implican un precio ecológico indudable. Es casi seguro que la presión selectiva y mantenida de determinados antifúngicos puede seleccionar o favorecer la “emergencia” (otro nuevo término) de nuevos géneros de hongos levaduriformes o filamentosos. Probablemente, otros conceptos como “*squeezing the balloon*” (2) y determinadas actitudes de gestión de los antimicrobianos, como “rotación” (3), “combinación” (4), “desescalada” (5), “diversificación” y la adaptación del tratamiento dirigido que sigue al tratamiento empírico, se irán incorporando a nuestro hablar y quehacer diario. Uno de estos términos ha sido claramente aceptado, como es el de “infección fúngica de brecha” (6), de tal manera que hasta forma parte de los objetivos de las evaluaciones de resultados en los ensayos clínicos comparativos (7) de nuevos antifúngicos publicados en los últimos años.

En el maremagno en que nos adentramos, que comienza a rayar la entropía, puede que algunos quieran ver cumplirse aquello de “a río revuelto, ganancia de pescadores”. Unos tratarán de ganar mejores opiniones para una determinada clase de antifúngicos, otros de no perder su posición en cuanto a indicaciones (y por consiguiente volumen de ventas) y otros, sencillamente, mantenerse como están, a la espera de cualquier giro azaroso del destino más favorable. En esta competición, estéril para microbiólogos y clínicos, se están utilizando con cierta tendenciosidad los conceptos a que hacíamos referencia, y se ha iniciado un uso excesivo de la búsqueda y comunicación literaria de relaciones entre el consumo de determinadas familias de antifúngicos (especialmente los azoles, y en concreto el voriconazol) y la aparición de micosis emergentes por hongos inhabituales o poco frecuentes hasta ahora (zigomicosis, escedosporiasis, fusariosis, tricosporonosis, etc.). Las infecciones fúngicas invasoras emergentes plantean serios problemas de diagnóstico y tratamiento, al caracterizarse por presentar un patrón de resistencia amplio a varias familias de los antifúngicos disponibles (8).

Las infecciones por hongos resistentes a los nuevos triazoles pueden llegar a ser un problema, puesto que se han aislado hongos con sensibilidad disminuida al voriconazol. Concretamente, se han descrito micosis de brecha por *Candida glabrata* y zigomicetos en pacientes tratados con voriconazol en un gran centro de trasplante (9). Además, en un análisis multivariante, la exposición previa al voriconazol se identificó como factor de riesgo de zigomicosis (10). Esta asociación entre el uso de voriconazol y la infección de brecha por zigomicetos también la han descrito otros autores (11-16). Aunque el uso de voriconazol puede haber contribuido a la aparición de zigomicosis, algunos datos indican que el aumento de su incidencia es anterior a la introducción del voriconazol en la práctica clínica (17). Es posible que el control de una infección tan grave como la aspergilosis invasora permita que los pacientes vivan lo bastante para desarrollar una infección de brecha si continúan inmunodeprimidos. Por ejemplo, el primer caso de infección diseminada por el alga *Prototheca zopfii* se observó en un paciente leucémico tras un trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos de donante no emparentado, durante la administración prolongada de voriconazol para el tratamiento de una aspergilosis pulmonar (18); no obstante, la relación causal entre el tratamiento con voriconazol y la emergencia de una zigomicosis de brecha debe establecerse en estudios más amplios.

Por otra parte, tras la aparición en el mercado de las equinocandinas se han descrito infecciones fúngicas invasoras de brecha y micosis emergentes en pacientes tratados con esta nueva clase de antifúngicos. La tricosporonosis de bre-

cha fue descrita en 2002 en un paciente receptor de un trasplante de progenitores hematopoyéticos con el uso de acetato de caspofungina en régimen de profilaxis frente a *Aspergillus* (19). Recientemente se han comunicado cuatro casos de pacientes con neoplasias hematológicas y tricosporonosis de brecha (dos por *Trichosporon beigeli* y otros dos por *T. asahii*) mientras recibían tratamiento con micafungina, bien sola o asociada a amfotericina B (20). La concentración mínima inhibitoria de la micafungina para dos de los aislamientos fue >16 mg/l. Sólo un paciente, tratado con voriconazol, sobrevivió al recuperarse hematológica e inmunológicamente. Los autores sostienen que la micafungina debió ejercer una presión selectiva que favoreció la emergencia de hongos resistentes inhabituales, como las especies de *Trichosporon*, y alertan sobre la posibilidad de que estas infecciones inesperadas puedan ocurrir en otras áreas geográficas y con otras equinocandinas. En nuestro propio centro hemos tenido la oportunidad de diagnosticar una fungemia por *Blastoschizomyces capitatus* en un paciente hematológico tratado con caspofungina (datos no publicados).

Asimismo, se ha descrito un caso de infección diseminada por *Cryptococcus neoformans* en un paciente con enfermedad de Hodgkin infectado por el VIH-1 que recibió caspofungina de forma empírica durante un episodio de fiebre neutropénica posquimioterapia (21). Al igual que otras equinocandinas, la caspofungina no es activa frente a levaduras basidiomicetales como *Cryptococcus*, *Trichosporon* y *Rhodotorula*, por lo que los autores concluyeron que el empleo de caspofungina en pacientes con infección por VIH debe hacerse con precaución. Recientemente se ha descrito un caso de endocarditis sobre válvula protésica por *Candida parapsilosis* multirresistente a azoles y equinocandinas después de un tratamiento con caspofungina y fluconazol (22). Para otras especies como *C. albicans*, *C. krusei* y *C. glabrata* se han comunicado fracasos terapéuticos con caspofungina sola y en combinación con amfotericina B (23-25).

Respecto a los hongos filamentosos, los casos de infección fúngica de brecha por mohos durante el tratamiento o la profilaxis con equinocandinas siguen aumentando, aunque no es alarmante. Al igual que con voriconazol, también con caspofungina se han documentado en los ensayos clínicos (26) y en casos anecdóticos diferentes formas de zigomicosis (27-29), y en menor cuantía aspergilosis (30) y escopulariopsis (31).

Probablemente no hay un “único culpable” para estos hechos y tal vez existe “un lugar para cada uno” de los antifúngicos disponibles actualmente y para los que están por llegar (por ejemplo el posaconazol en el tratamiento de las zigomicosis). Será tarea de cada centro y de cada equipo

diseñar estrategias de uso de los antifúngicos apropiadas para sus pacientes, teniendo en cuenta los escenarios cambiantes en función de los factores de riesgo y del estado neto de inmunosupresión, capaces de seleccionar nuevos hongos de los que tengamos que aprender a pronunciar su nombre y familiarizarnos con su diagnóstico, epidemiología y tratamiento.

BIBLIOGRAFÍA

1. Paterson, D.L. "Collateral damage" from cephalosporin or quinolone antibiotic therapy. *Clin Infect Dis* 2004; 38 (Suppl. 4): S341-S345.
2. Peterson, L.R. Squeezing the antibiotic balloon: The impact of antimicrobial classes on emerging resistance. *Clin Microbiol Infect* 2005; 11 (Suppl. 5): 4-16.
3. Brown, E.M., Nathwani, D. Antibiotic cycling or rotation: A systematic review of the evidence of efficacy. *J Antimicrob Chemother* 2005; 55: 6-9.
4. Martínez, J.A., Nicolás, J.M., Marco, F. y cols. Comparison of antimicrobial cycling and mixing strategies in two medical intensive care units. *Crit Care Med* 2006; 34: 329-336.
5. Álvarez-Lerma, F. Desescalada terapéutica en pacientes críticos: Una nueva formulación de dos viejas estrategias. *Med Intensiva* 2005; 29: 430-433.
6. Spanik, S., Trupl, J., Kunova, A. y cols. Risk factors, aetiology, therapy and outcome in 123 episodes of breakthrough bacteraemia and fungaemia during antimicrobial prophylaxis and therapy in cancer patients. *J Med Microbiol* 1997; 46: 517-523.
7. Walsh, T.J., Pappas, P., Winston, D.J. y cols. Voriconazole compared with liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with neutropenia and persistent fever. *N Engl J Med* 2002; 346: 225-234.
8. Pfaller, M.A., Diekema, D.J. Rare and emerging opportunistic fungal pathogens: Concern for resistance beyond *Candida albicans* and *Aspergillus fumigatus*. *J Clin Microbiol* 2004; 42: 4419-4431.
9. Imhof, A., Balajee, S.A., Fredricks, D.N., Englund, J.A., Marr, K.A. Breakthrough fungal infections in stem cell transplant recipients receiving voriconazole. *Clin Infect Dis* 2004; 39: 743-746.
10. Kontoyiannis, D.P., Lionakis, M.S., Lewis, R.E. y cols. Zygomycosis in a tertiary-care cancer center in the era of Aspergillus-active antifungal therapy: A case-control observational study of 27 recent cases. *J Infect Dis* 2005; 191: 1350-1360.
11. Blin, N., Morineau, N., Gaillard, F. y cols. Disseminated mucormycosis associated with invasive pulmonary aspergillosis in a patient treated for post-transplant high-grade non-Hodgkin's lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2004; 45: 2161-2163.
12. Kobayashi, K., Kami, M., Murashige, N., Kishi, Y., Fujisaki, G., Mitamura, T. Breakthrough zygomycosis during voriconazole treatment for invasive aspergillosis. *Haematologica* 2004; 89: ECR42.
13. Marty, F.M., Cosimi, L.A., Baden, L.R. Breakthrough zygomycosis after voriconazole treatment in recipients of hematopoietic stem-cell transplants. *N Engl J Med* 2004; 350: 950-952.
14. Mattner, F., Weissbrodt, H., Strueber, M. Two case reports: Fatal *Absidia corymbifera* pulmonary tract infection in the first postoperative phase of a lung transplant patient receiving voriconazole prophylaxis, and transient bronchial *Absidia corymbifera* colonization in a lung transplant patient. *Scand J Infect Dis* 2004; 36: 312-314.
15. Siwek, G.T., Dodgson, K.J., Magalhaes-Silverman, M. y cols. Invasive zygomycosis in hematopoietic stem cell transplant recipients receiving voriconazole prophylaxis. *Clin Infect Dis* 2004; 39: 584-587.
16. Vigouroux, S., Morin, O., Moreau, P. y cols. Zygomycosis after prolonged use of voriconazole in immunocompromised patients with hematologic disease: Attention required. *Clin Infect Dis* 2005; 40: e35-e37.
17. Kauffman, C.A. Zygomycosis: Reemergence of an old pathogen. *Clin Infect Dis* 2004; 39: 588-590.
18. Lass-Flörl, C., Fille, M., Gunsilius, E., Gastl, G., Nachbaur, D. Disseminated infection with *Prototheca zopfii* after unrelated stem cell transplantation for leukemia. *J Clin Microbiol* 2004; 42: 4907-4908.
19. Goodman, D., Pamer, E., Jakubowski, A., Morris, C., Sepkowitz, K. Breakthrough trichosporonosis in a bone marrow transplant recipient receiving caspofungin acetate. *Clin Infect Dis* 2002; 35: E35-E36.
20. Matsue, K., Uryu, H., Koseki, M., Asada, N., Takeuchi, M. Breakthrough trichosporonosis in patients with hematologic malignancies receiving micafungin. *Clin Infect Dis* 2006; 42: 753-757.
21. Malhotra, P., Shah, S.S., Kaplan, M., McGowan, J.P. Cryptococcal fungemia in a neutropenic patient with AIDS while receiving caspofungin. *J Infect* 2005; 51: e181-e183.
22. Moudgal, V., Little, T., Boikov, D., Vázquez, J.A. Multiechinocandin- and multiazole-resistant *Candida parapsilosis* isolates serially obtained during therapy for prosthetic valve endocarditis. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49: 767-769.
23. Hernández, S., López-Ribot, J.L., Najvar, L.K., McCarthy, D.I., Bocanegra, R., Graybill, J.R. Caspofungin resistance in *Candida albicans*: Correlating clinical outcome with laboratory susceptibility testing of three isogenic isolates serially obtained from a patient with progressive *Candida esophagitis*. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48: 1382-1383.
24. Prabhu, R.M., Orenstein, R. Failure of caspofungin to treat brain abscesses secondary to *Candida albicans* prosthetic valve endocarditis. *Clin Infect Dis* 2004; 38: 1253-1254.
25. Pelletier, R., Alarie, I., Lagace, R., Walsh, T.J. Emergence of disseminated candidiasis caused by *Candida krusei* during treatment with caspofungin: Case report and review of literature. *Med Mycol* 2005; 43: 559-564.
26. Walsh, T.J., Teppler, H., Donowitz, G.R. Caspofungin versus liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with persistent fever and neutropenia. *N Engl J Med* 2004; 351: 1391-1402.
27. Voitl, P., Scheibenpflug, C., Weber, T., Janata, O., Rokitsky, A.M. Combined antifungal treatment of visceral mucormycosis with caspofungin and liposomal amphotericin B. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2002; 21: 632-634.
28. Safdar, A., O'Brien, S., Kouri, I.F. Efficacy and feasibility of aerosolized amphotericin B lipid complex therapy in caspofungin breakthrough pulmonary zygomycosis. *Bone Marrow Transplant* 2004; 34: 467-468.
29. Girmenia, C., Moleti, M.L., Micozzi, A. y cols. Breakthrough *Candida krusei* fungemia during fluconazole prophylaxis followed by breakthrough zygomycosis during caspofungin therapy in a patient with severe aplastic anemia who underwent stem cell transplantation. *J Clin Microbiol* 2005; 43: 5395-5396.
30. Pavie, J., Lacroix, C., Hermoso, D.G. y cols. Breakthrough disseminated *Aspergillus ustus* infection in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients receiving voriconazole or caspofungin prophylaxis. *J Clin Microbiol* 2005; 43: 4902-4904.
31. Wagner, D., Sander, A., Bertz, H., Finke, J., Kern, W.V. Breakthrough invasive infection due to *Debaryomyces hansenii* (teleomorph *Candida famata*) and *Scopulariopsis brevicaulis* in a stem cell transplant patient receiving liposomal amphotericin B and caspofungin for suspected aspergillosis. *Infection* 2005; 33: 397-400.