

Ponencia

Relación entre estructura y función en los azoles

B. Sádaba, E. García-Quetglas y J.R. Azanza

Servicio de Farmacología Clínica, Clínica Universitaria de Navarra, Facultad de Medicina, Universidad de Navarra, Pamplona

INTRODUCCIÓN

En las dos últimas décadas hemos asistido a un incremento en la incidencia de infecciones fúngicas debido fundamentalmente al aumento de personas con factores de riesgo para padecerlas: epidemia de sida, mayor número de trasplantes de órganos, tratamientos quimioterápicos agresivos y cambios en la práctica de la medicina (cirugías complejas, catéteres venosos, antibióticos de amplio espectro, hemodiálisis, nutrición parenteral, etc.).

Con un 80% de los casos, *Candida* sigue siendo el microorganismo predominante en estas infecciones, y entre las diferentes especies más de la mitad de los aislamientos son de *Candida albicans*, aunque cada vez son más frecuentes otras especies, en especial *Candida glabrata*.

Menos frecuentes son las infecciones por *Aspergillus*, entre el 4% y 5% de las infecciones fúngicas nosocomiales, pero son siempre infecciones graves con un mal pronóstico. La especie predominante es *Aspergillus fumigatus*.

Tanto las infecciones por *Aspergillus* como la candidemia están asociadas a una elevada mortalidad, de un 85% y 40%, respectivamente, a pesar de utilizar tratamiento antifúngico agresivo (1).

Otros hongos están apareciendo como causa de infecciones graves, entre ellos *Fusarium*, *Scedosporium*, *Pseudallescheria* o *Paecilomyces*, que suelen ser resistentes a los fármacos antifúngicos.

El tratamiento antifúngico en las dos últimas décadas se ha basado en la utilización de la amfotericina B, a pesar de que su administración produce efectos adversos importantes, incluidos nefrotoxicidad o el síndrome tóxico asociado a la infusión. Aun así ha sido el pilar del tratamiento de las infecciones graves dado su espectro de acción y su eficacia. En la década de 1990 aparecieron el fluconazol y el itraconazol, con un mejor perfil de tolerabilidad, pero debido a su amplia utilización se ha favorecido la aparición de microorganismos resistentes. Por tanto, es necesario el desarrollo de nuevos antifúngicos con un buen perfil farmacológico, es decir, con un espectro que supere las resistencias creadas y que incluya los hongos emergentes, y con una adecuada tolerabilidad.

En la última década se ha intentado desarrollar formulaciones de amfotericina con un mejor perfil de tolerabilidad, como los preparados liposomales y lipídicos. Además, se han investigado otras líneas, buscando nuevas dianas terapéuticas en los hongos y mejorando estructuralmente los azoles para incrementar su actividad sobre las diferentes especies.

DESARROLLO DE LOS AZOLES: MODIFICACIONES EN SU ESTRUCTURA QUÍMICA

Los azoles son antifúngicos que actúan inhibiendo la actividad del citocromo P450_{14DM} del hongo, también denominada lanosterol 14- α -desmetilasa o CYP51. Esta enzima cataliza la eliminación del grupo 14-metilo (C-32) de lanosterol

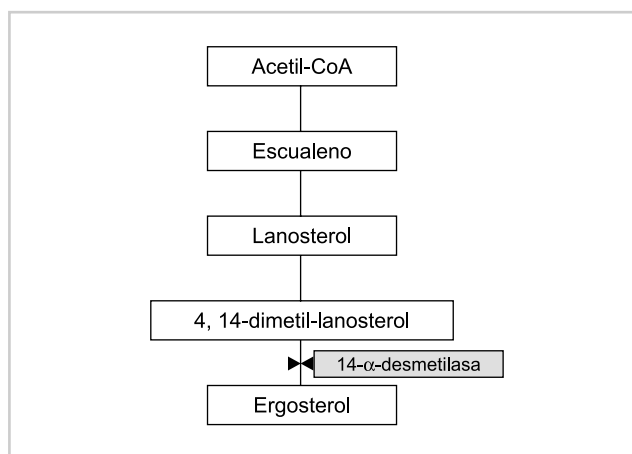


Figura 1. Síntesis de ergosterol en los hongos.

mediante tres reacciones sucesivas de monooxigenación (Fig. 1). Este sistema enzimático está presente en un gran número de tipos de seres vivos y su función es la síntesis de ergosterol (hongos) o colesterol (mamíferos).

Los azoles se unen al grupo heme del citocromo y bloquean la desmetilación de lanosterol a ergosterol, compuesto esencial de la membrana celular de los hongos que regula la fluidez y permeabilidad de esta pared, así como la actividad de las enzimas unidas a ella. Además, en las levaduras, el ergosterol es el mayor componente de las vesículas que participan en las reacciones de fosforilación oxidativa necesarias para la producción de energía. Por tanto, el ergosterol es un componente esencial para la viabilidad de los hongos y las levaduras. Como consecuencia de la inhibición de esta síntesis se altera la membrana del hongo y se

acumulan algunos compuestos no desmetilados, que inhiben el crecimiento de los hongos. En la actualidad existe una especial preocupación por el desarrollo de resistencias a los azoles basadas en modificaciones genéticas de los hongos que se traducen tanto en cambios estructurales de la enzima lanosterol 14- α -desmetilasa como en un incremento del flujo hacia el exterior del fármaco que ha conseguido penetrar en el hongo (2).

Los datos sobre los primeros azoles, clotrimazol y miconazol, se publicaron en 1969. Ambos contienen un anillo imidazólico, en el cual recae la actividad del fármaco, pero diferían en la distancia entre el imidazol y el átomo de carbono asimétrico (Fig. 2).

La parte activa del clotrimazol se ha utilizado en pocos derivados y siempre para administración tópica. En cambio, la estructura del miconazol ha servido para crear muchos derivados de administración tópica y es la base del ketoconazol, primer azol con suficiente biodisponibilidad oral para emplearse en el tratamiento de infecciones micóticas profundas. En el ketoconazol se produce un cambio estructural importante respecto al miconazol, que consiste en la introducción de un anillo dioxolano en el carbono asimétrico del grupo activo (Fig. 2).

En los años 1980 se introdujeron dos nuevos cambios en la estructura química de estos fármacos que se han mantenido en los derivados más modernos. El primero fue la sustitución del imidazol por un triazol y el segundo el uso de un átomo de flúor en lugar del de cloro en el anillo benceno unido al átomo de carbono asimétrico (Fig. 3). Ambas modificaciones se han relacionado con una mayor especificidad por la enzima del hongo y menor por la humana.

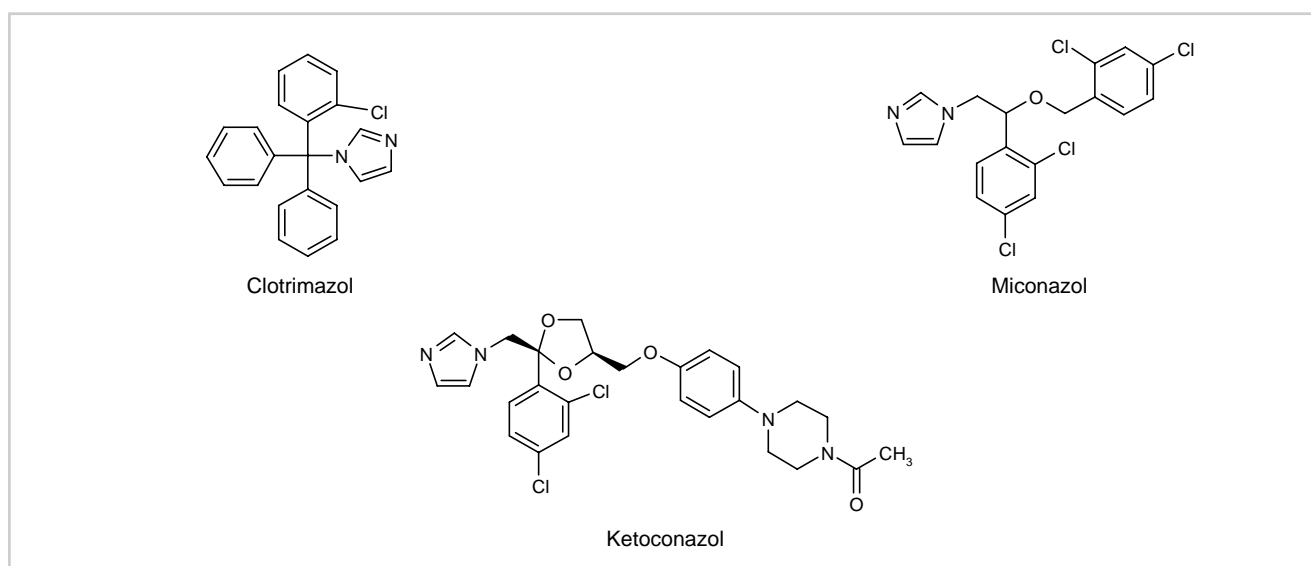


Figura 2. Estructura química de los imidazoles.

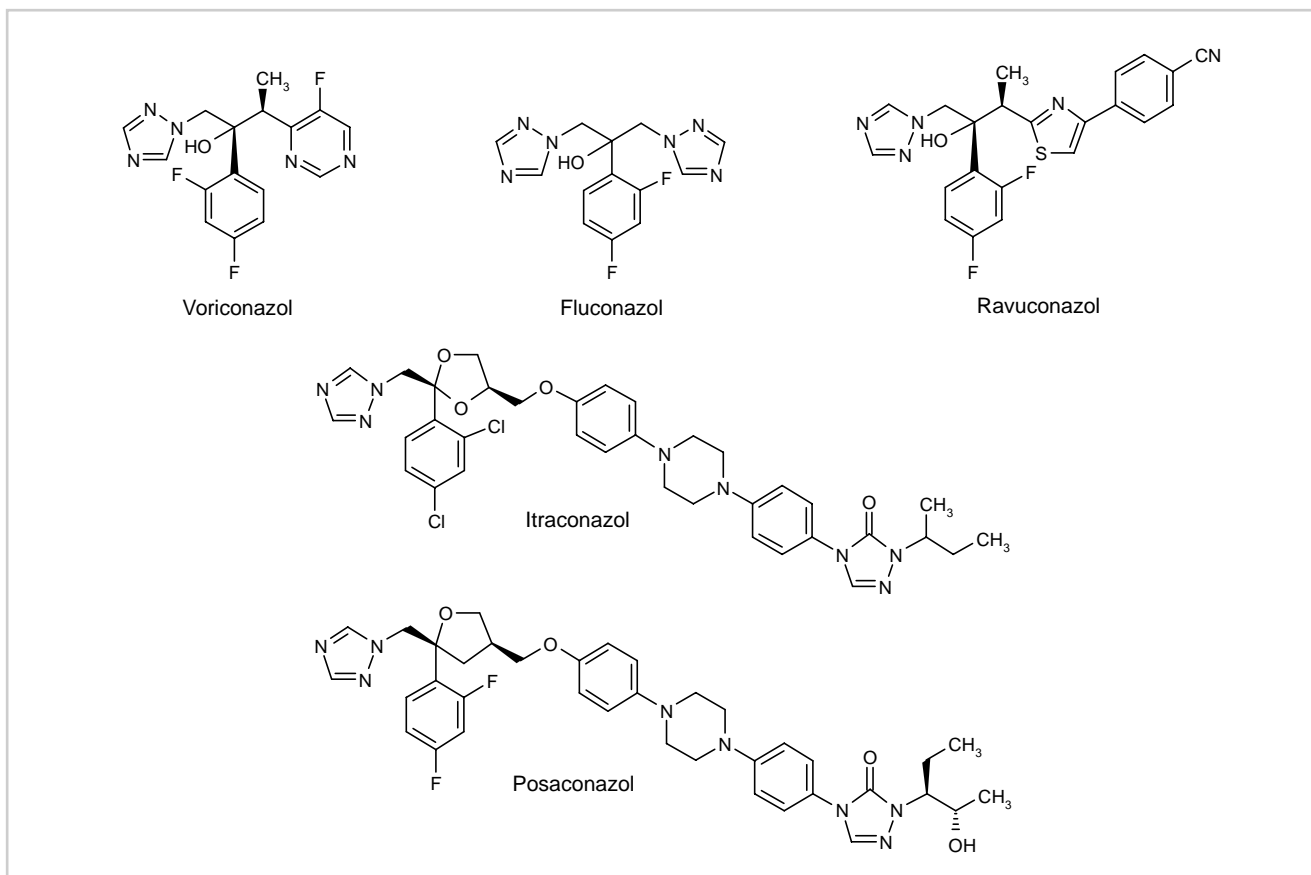


Figura 3. Estructura química de los triazoles.

La primera descripción del itraconazol se publicó en 1984; presenta el anillo triazol, pero conserva el átomo de cloro. Al año siguiente se describió por primera vez el fluconazol y en este caso se adoptaron ambas modificaciones: el anillo triazol y el flúor en el benceno. Además presentaba un grupo hidroxilo adicional unido al átomo de carbono asimétrico, es decir, en la parte activa de la molécula. De esta forma, el fluconazol supuso un cambio estructural considerable y la estructura triazol-2,4-difluor-hidroxilo se ha tomado como base para el desarrollo de nuevos antifúngicos (3).

El átomo N4 se une de forma covalente con el grupo heme, y si este átomo es sustituido por un carbono el fármaco carece de actividad. También la quiralidad de los átomos C2 y C3 es importante en la actividad antifúngica. Además, la asociación de un grupo metilo en posición C3 o el átomo de oxígeno en posición C2 favorece la actividad antifúngica. Estas dos últimas modificaciones hacen, además, que los fármacos sean más potentes, mejor tolerados y metabólicamente más estables.

La asociación del grupo metilo en la estructura del fluconazol para sintetizar voriconazol supuso un incremento de la afinidad de este fármaco por la enzima CYP450_{14DM}, de un orden de magnitud: la concentración inhibitoria (CI₅₀) de fluconazol sobre la enzima de *A. fumigatus* era de 4,8 µM, mientras que la del nuevo compuesto era de 0,48 µM.

También aumentó la potencia al sustituir un grupo triazol de fluconazol por una pirimidina, a la cual se había añadido un átomo de flúor en la posición 5. Todos estos cambios han dado como resultado que la CI₅₀ de voriconazol frente a *A. fumigatus* se reduzca hasta 0,053 µM, un valor que le sitúa como un antifúngico con mayor actividad que el fluconazol (4). La concentración mínima inhibitoria (CMI) de *A. fumigatus* pasó de ser 400 mg/l con fluconazol a 12,5 mg/l con el derivado obtenido tras añadir el metilo y, finalmente, a 0,09 mg/l con el último compuesto.

El itraconazol y el posaconazol presentan una estructura diferente, ya que la cadena lateral está compuesta por una primera porción, que es un tetrahydrofurano, seguida de una triazolona. En el posaconazol, la triazolona tiene una cadena hidroxilada lateral que aumentan su potencia y espectro de actividad.

Estas desigualdades en las estructuras de los distintos azoles se traducen en diferencias en la afinidad por el citocromo P450_{14DM}.

INTERACCIÓN DE LOS AZOLES Y EL CITOCROMO P450_{14DM}

Los azoles se unen al citocromo P450_{14DM} en dos lugares, el átomo de hierro del heme y un sitio de unión al sustrato, mediante los átomos de nitrógeno y los grupos hidrófobos, respectivamente (5) (Fig. 4). El sitio heme activo del citocromo P450_{14DM} es accesible a través de un largo canal. En la superficie de la enzima, adyacente a la entrada de este canal, existe un grupo de aminoácidos de carácter hidrófobo que reconocen al lanosterol o a los azoles, y tras este reconocimiento entran

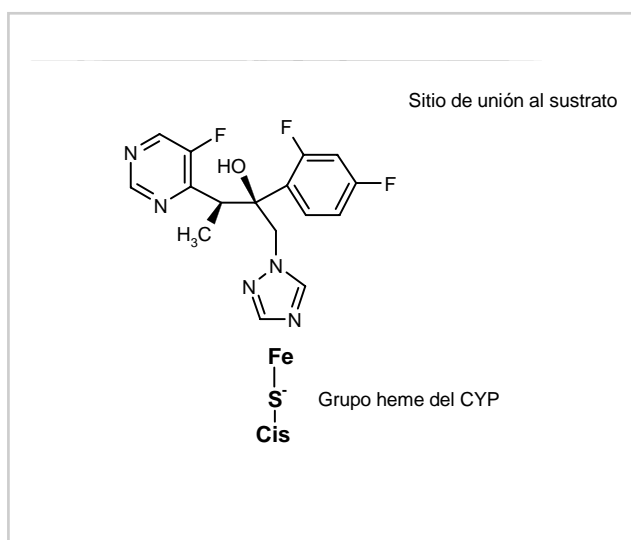


Figura 4. Interacción de los azoles con la isoenzima CYP450_{14DM}.

por el canal hasta los sitios activos. En el caso de los azoles, el halógeno del grupo fenilo se sitúa en la hendidura hidrófoba, que es estrecha, por lo que cualquier radical en las posiciones 2 y 6 de este anillo benceno reduce la afinidad, y por tanto la actividad, del antifúngico. En cambio, el espacio adyacente a la posición 4 es suficientemente amplio como para acomodar incluso otro grupo fenilo.

Las cadenas laterales no son determinantes para la actividad antifúngica, aunque desempeñan un papel importante para condicionar las propiedades fisicoquímicas de la molécula, evitar la aparición de determinados efectos secundarios o mejorar las características farmacocinéticas. En el caso del ketoconazol, el itraconazol y el posaconazol son demasiado largas para acomodarse en el sitio activo del citocromo P450_{14DM}.

El átomo N4 del anillo triazol o el átomo N3 del imidazol se une al grupo heme, y el grupo fenilo unido al carbono C2 se sitúa en la cavidad hidrófoba del citocromo P450_{14DM}. Se ha observado que el átomo N4 se une de forma covalente

con el grupo heme, lo cual parece que también es fundamental en la actividad antifúngica. Además, la asociación de un grupo metilo en posición C3 o el átomo de oxígeno en posición C2 favorece la actividad antifúngica (6).

En el voriconazol y el fluconazol se ha observado que el átomo N4 se une con el grupo heme, mientras que dos residuos aromáticos del citocromo P450_{14DM} interactúan de forma hidrófoba con cada uno de los fármacos. Esta interacción es más fuerte con el voriconazol debido al grupo metilo extra en posición C3. De esta forma, el ajuste del voriconazol en el espacio disponible en el sitio activo de unión al sustrato del citocromo P450_{14DM} es más completo, justificando una mayor potencia inhibidora de este fármaco (7).

También es razonable esperar que la afinidad y selectividad de los azoles por el citocromo P450_{14DM} dependa de cómo la geometría de los grupos hidrófobos y los átomos de nitrógeno condicionen el enlace al sitio de unión al sustrato y al grupo heme. En algunos azoles los grupos hidrófobos están ligados al anillo azólico mediante uno o dos átomos de carbono asimétricos, lo que da lugar a diferentes enantiómeros (5).

DIFERENCIAS FARMACOCINÉTICAS ENTRE LOS DIFERENTES AZOLES

La estructura química de los azoles condiciona también su farmacocinética, y aunque éste es un aspecto poco estudiado es lógico esperarlo así, puesto que estos fármacos sufren, en mayor o menor medida, una metabolización hepática mediante enzimas del citocromo P450.

Considerando las características farmacocinéticas más elementales, el voriconazol comparte con los otros dos triazoles disponibles en la actualidad algunos rasgos esenciales y presenta algunas características que lo distinguen. Comparte con el fluconazol una excelente absorción tras la administración por vía oral y la posibilidad de su aplicación por vía intravenosa, así como una distribución tisular amplia, con concentraciones adecuadas en el sistema nervioso central. Con el itraconazol comparte la vía de eliminación, el metabolismo hepático, y en alguna medida el riesgo asociado de interacciones medicamentosas. En la Tabla 1 se describen los parámetros farmacocinéticos de los tres azoles comentados.

Tabla 1. Parámetros farmacocinéticos de los azoles tras su administración por vía oral.

	Fluconazol	Itraconazol	Voriconazol
Dosis (g)	0,1	0,2	0,2
Vía	Oral	Oral	Oral
f (%)	90	55*	80
C _{máx} (mg/l)	2	0,2-1,1	0,9-2,5
t _{máx} (h)	0,5-1,5	3-4	1-2
V (l/kg)	0,7-1	10	2-4,6
FP (%)	10	99	58
Cl (ml/min/kg)	0,3	3-5	-
t _{1/2} (h)	30-40	20-40	6-9
U (%)	80	<1	<1

f: biodisponibilidad; C_{máx}: concentración máxima; t_{máx}: tiempo en alcanzar la concentración máxima; V: volumen de distribución; FP: fracción unida a las proteínas plasmáticas; Cl: aclaramiento plasmático; t_{1/2}: semivida de eliminación; U: fracción de fármaco eliminado por orina sin alterar.

*Variable.

La biodisponibilidad del voriconazol expresada como AUC aumenta con la administración de dosis múltiples como consecuencia de la reducción del metabolismo del fármaco, producida por la autoinhibición que él mismo realiza sobre algunas de las isoenzimas que participan en su metabolismo y, además, porque la distribución del fármaco es muy amplia. Entre las isoenzimas que metabolizan el voriconazol hay que destacar la CYP3A4, presente en la pared intestinal, por lo que las diferencias en la biodisponibilidad dependerán de la existencia de distintos niveles de metabolismo presistémico en la dosis única, con la cual todavía no ha existido inhibición de esta enzima, respecto a la dosis múltiple, en la cual la inhibición ya está establecida. Esta hipótesis podría explicar por qué la dosis de mantenimiento de voriconazol por vía intravenosa (4 mg/kg) es ligeramente superior a la recomendada cuando el fármaco se administra por vía oral (200 mg).

Debido a la elevada biodisponibilidad del voriconazol y el fluconazol por vía oral es posible utilizar estos fármacos mediante esta vía en la terapia secuencial de las micosis sistémicas. Durante la fase de investigación clínica del voriconazol se ha estudiado específicamente su eficacia en la terapia secuencial en la fiebre y la neutropenia (11), la aspergilosis (12-16), la infección por *Scedosporium* spp. (17, 18), la infección por *Pseudallescheria boydii* (19) y las infecciones viscerales de etiología diversa (20), incluidas las diagnosticadas en niños (21).

Distribución

Los fármacos triazoles se distribuyen ampliamente por el organismo, con volúmenes de distribución de voriconazol entre 2 y 4,6 l/kg, itraconazol alrededor de 10,7 l/kg y fluconazol entre 0,7 y 1 l/kg. Estas cifras superan con creces el contenido de agua corporal, lo que señala una retención tisular mayor por parte del fármaco cuanto más alto sea el valor de este volumen. Con la excepción del itraconazol, la unión a las proteínas plasmáticas es baja.

Por el momento existe poca información publicada sobre las concentraciones tisulares del voriconazol, pero se ha comprobado su presencia en el sistema nervioso central en estudios con fármaco marcado radiactivamente. Incluso en los pacientes en que se ha obtenido la concentración del fármaco en el líquido cefalorraquídeo, ésta alcanza valores terapéuticos, aunque existe variabilidad interindividual. No obstante, se ha comunicado la eficacia del fármaco en el tratamiento de los pacientes que presentaban una micosis localizada en el sistema nervioso central (12, 19, 22, 23).

Absorción

Todos los azoles se absorben bien tras la administración por vía oral, que se concreta en una biodisponibilidad próxima a la máxima (>90%), a excepción del itraconazol, cuya biodisponibilidad oscila alrededor del 50%. Este proceso se efectúa a una velocidad rápida, alcanzándose la concentración máxima de voriconazol y fluconazol antes de dos horas, mientras que con itraconazol se tarda hasta cuatro horas.

Al evaluar el impacto de la ingestión de alimentos sobre la farmacocinética de estos fármacos, se ha verificado una reducción de la concentración máxima (C_{máx}) y del área bajo la curva (AUC) de concentraciones plasmáticas en el tiempo del voriconazol desde 2038 ng/ml y 9998 ng × h/ml en situación de ayunas a 1332 ng/ml y 7520 ng × h/ml, respectivamente, cuando se ingiere con alimentos. Este hecho justifica que se recomiende separar al menos una hora la ingestión del voriconazol de la de alimentos para conseguir las mejores concentraciones plasmáticas (8). En cambio, la comida incrementa la absorción del itraconazol, mientras que un aumento del pH gástrico reduce este proceso (9, 10).

Eliminación

La eliminación presenta las mayores diferencias entre los distintos triazoles. El fluconazol se elimina en mayor proporción por la orina, mientras que el itraconazol y el voriconazol lo hacen mayoritariamente mediante metabolismo hepático.

El metabolismo del voriconazol está producido por tres de las isoenzimas de este sistema, fundamentalmente 2C19 y en menor medida 2C9 y 3A4 (24), que causan un elevado número de metabolitos hidroxilados, oxidados, y finalmente muchos de ellos son conjugados con ácido glucurónico. La isoenzima 2C19 muestra polimorfismo genético, por lo que un 3% a 5% de los pacientes son polimórficos lentos, lo cual incrementa la variabilidad interindividual en la farmacocinética de voriconazol.

El metabolito hidroxitraconazol tiene una actividad similar a la del itraconazol (25).

Interacciones

Los tres triazoles son capaces de inhibir la actividad enzimática de alguna de las isoenzimas hepáticas, cada uno de ellos en diferente medida, por lo que se ven implicados en interacciones con distinta repercusión clínica.

Las interacciones sufridas y producidas por el voriconazol son similares a las observadas con el itraconazol. Todos los fármacos inductores de las isoenzimas CYP3A4 y 2C19 producen una reducción importante de las concentraciones de voriconazol, especialmente en el caso de la rifampicina y la rifabutina. Estos datos contrastan de forma importante cuando el voriconazol se administra de forma asociada con fármacos que inhiben las mencionadas isoenzimas, ya que la repercusión es mucho menor, prácticamente inexistente en el caso de los inhibidores de la CYP3A4, como la eritromicina o el indinavir, y ligeramente superior con el omeprazol, inhibidor del CYP2C19.

En la valoración de la influencia del voriconazol sobre otros compuestos resulta especialmente llamativa la capacidad inhibitoria del metabolismo de los fármacos inmunosupresores y de algunos otros, como la fenitoína y el omeprazol.

El fluconazol se ha visto implicado con menor frecuencia en interacciones con otros fármacos, aunque también se han descrito algunas con importante repercusión clínica.

En la Tabla 2 se muestran las interacciones más relevantes de estos fármacos.

Dosificación

En el caso del voriconazol hay que destacar la necesidad de utilizar una dosis de choque para alcanzar desde el principio concentraciones terapéuticas. Ello se deriva de la amplia distribución de este fármaco y de la autoinhibición del metabolismo, que hace que el equilibrio estacionario se alcance más tarde.

La dosis de carga por vía intravenosa es de 6 mg/kg cada 12 horas y por vía oral de 400 mg cada 12 horas, salvo en los pacientes con menos de 40 kg de peso, en los cuales hay que utilizar 200 mg cada 12 horas.

Como dosis de mantenimiento del voriconazol por vía intravenosa está indicada la administración de 4 mg/kg dos veces al día y por vía oral 100 o 200 mg cada 12 horas, dependiendo igualmente del peso.

Farmacocinética en situaciones especiales

En los pacientes con insuficiencia hepática se recomienda reducir la dosis de voriconazol y de itraconazol. Cuando existe insuficiencia renal hay que evitar la administración intravenosa de voriconazol y ajustar la dosis de fluconazol.

El voriconazol administrado por vía intravenosa debe restringirse en los pacientes con insuficiencia renal porque contiene un excipiente especial, el sulfobutileter- β -ciclodextrina, que se elimina a través del riñón de forma prácticamente exclusiva (26). En la actualidad se recomienda evitar la vía intravenosa en pacientes que presenten disfunción renal, al menos entre moderada y grave, expresada por una creatinina sérica superior a 2,5 mg/dl, y lógicamente en los pacientes sometidos a diálisis. En estos casos debe priorizarse en lo posible la utilización del fármaco por vía oral.

En los niños no se recomienda el uso de itraconazol, mientras que es necesario incrementar las dosis de voriconazol porque su biodisponibilidad es menor. En la actualidad se recomienda ajustar la posología del voriconazol en los niños de acuerdo con el peso, no sólo cuando el fármaco se administre por vía intravenosa sino también cuando se aplique por vía oral, con la cual la dosis de carga será de 6 mg/kg cada 12 horas seguida por una dosis de mantenimiento de 4 mg/kg cada 12 horas.

Tabla 2. Interacciones farmacocinéticas de los diferentes triazoles.*1. Inhibición del metabolismo: la depuración del fármaco descrito es reducida, por lo que se acumula y puede producir efectos adversos:*

Fármacos	Recomendaciones
Voriconazol con	
Ciclosporina, tacrolimús	Reducir la dosis a la mitad y vigilar concentraciones sanguíneas
Omeprazol	Reducir la dosis a la mitad
Fenitoína	Vigilar concentraciones séricas
Warfarina	Vigilar tiempo de protrombina
Sirolimús	Evitar hasta que no se disponga de la posibilidad de monitorizar las concentraciones del inmunosupresor
Benzodiazepinas (midazolam, triazolam), estatinas, alcaloides de la vinca, inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos, sulfonilureas, inhibidores de la proteasa	Elegir fármacos sin riesgo o reducir dosis y vigilar la tolerancia
Antihistamínicos H ₁ (astemizol, terfenadina), cisaprida, pimizida, quinidina, ergotamínicos	Evitar
Itraconazol con	
Anticoagulantes orales, antidiabéticos orales, antihistamínicos H ₁ , benzodiazepinas, ciclosporina, cisaprida, corticosteroides, estatinas, inhibidores de la proteasa, sirolimús, tacrolimús, teofilina, etc.	Vigilar, monitorizar o evitar

Fluconazol con

Anticoagulantes orales, antidiabéticos orales, fenitoína, teofilina, zidovudina	Vigilar, monitorizar o evitar
Inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos	

2. Inducción del metabolismo: el fármaco descrito puede inducir el metabolismo de voriconazol, lo que implica que resulte ineficaz si no se aumenta la dosis del antifúngico:

Fármacos	Recomendaciones
Voriconazol con	
Fenitoína	Dosis: 5 mg/kg i.v. o 400 mg/12 h p.o.
Rifabutina	Dosis: 5 mg/kg i.v. o 350 mg/12 h p.o.
Carbamazepina, fenobarbital, rifampicina	Evitar
Itraconazol y fluconazol con	
Carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, isoniazida, rifabutina, rifampicina	Vigilar eficacia de antifúngicos

En los ancianos no se precisa un ajuste de la posología del voriconazol ni del itraconazol, la del fluconazol debe realizarse de acuerdo con la función renal del paciente.

Tolerabilidad de los triazoles

Los triazoles son fármacos bien tolerados en general y todos ellos presentan un perfil de efectos adversos similar, entre los que destaca la presencia de anomalías digestivas, sobre todo inespecíficas, como dolor abdominal, anorexia y náuseas, y también neurológicas, en forma de cefalea o mareos.

Con voriconazol destaca la posibilidad de producir alteraciones de la visión, fundamentalmente discromatopsia, fotofobia y molestias oculares, que suelen iniciarse entre 30 y 60 minutos después de una dosis oral, tienen una duración inferior a una hora y en general desaparecen de forma espontánea aunque se mantenga el tratamiento. Éste es un efecto adverso dependiente de la dosis y se produce por una alteración funcional de la actividad de la retina, que en cualquier caso es reversible.

Se han descrito dos tipos de reacciones adversas dermatológicas asociadas a la administración de triazoles, más frecuentes con el fluconazol: la erupción cutánea y la fotosensibilidad. La erupción cutánea aparece como eritema facial y generalizado y dermatitis; se han producido casos de eritema multiforme y síndrome de Stevens-Johnson no fatal. La fotosensibilidad ocurre con una incidencia mucho menor que la erupción cutánea (entre el 1% y el 2%) y se ha observado sobre todo en pacientes que han recibido tratamiento durante 12 semanas consecutivas con voriconazol (24).

BIBLIOGRAFÍA

1. Steinbach, W.J., Stevens, D.A. *Review of newer antifungal and immunomodulatory strategies for invasive aspergillosis*. Clin Infect Dis 2003; 37 (Suppl. 3): S157-S187.
2. Balkis, M.M., Leidich, S.D., Mukherjee, P.K., Ghannoum, M.A. *Mechanisms of fungal resistance: An overview*. Drugs 2002; 62: 1025-1040.
3. Walsh, T.J., Viviani, M.A., Arathoon, E., Chiou, C., Ghannoum, M., Groll, A.H. *Odds new targets and delivery systems for antifungal therapy*. Med Mycol 2000; 38 (Suppl. 1): 335-347.
4. Chandrasekar, P.H., Manavathu, E. *Voriconazole: A second generation triazole*. Drugs of Today 2001; 37: 135-148.
5. Yoshida, Y., Aoyama, Y. *Stereoselective interaction of an azole antifungal agent with its target, lanosterol 14 alpha-demethylase (cytochrome P-45014DM): A model study with stereoisomers of triadimenol and purified cytochrome P-45014DM from yeast*. Chirality 1990; 2: 10-15.
6. Ji, H., Zhang, W., Zhou, Y., Zhang, M., Zhu, J., Song, Y., Lu, J. *A three-dimensional model of lanosterol 14 alpha-demethylase of Candida albicans and its interaction with azole antifungals*. J Med Chem 2000; 43: 2493-2505.
7. Fukuoka, T., Johnston, D.A., Winslow, C.A. y cols. *Genetic basis for differential activities of fluconazole and voriconazole against Candida krusei*. Antimicrob Agents Chemother 2003; 47: 1213-1219.
8. Purkins, L., Kleinermans, D., Greenhalgh, K. y cols. *The effect of food on voriconazole pharmacokinetics*. En: 4th Trends in Invasive Fungal Infections, Barcelona, Spain 1997; Abst. P-88.
9. Barone, J.A., Koh, J.G., Bierman, R.H. y cols. *Food interaction and steady-state pharmacokinetics of itraconazole capsules in healthy male volunteers*. Antimicrob Agents Chemother 1993; 37: 778-784.
10. Van Peer, A., Woestenborghs, R., Heykants, J., Gasparini, R., Gauwenbergh, G. *The effects of food and dose on the oral systemic availability of itraconazole in healthy subjects*. Eur J Clin Pharmacol 1989; 36: 423-426.
11. 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.
12. Schwartz, S., Milatovic, D., Thiel, E. *Successful treatment of cerebral aspergillosis with a novel triazole (voriconazole) in a patient with acute leukaemia*. Br J Haematol 1997; 97: 663-665.
13. Herbrecht, R., Denning, D.W., Patterson, T.F. y cols. *Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis*. N Engl J Med 2002; 347: 408-415.
14. Denning, D.W., del Favero, A., Gluckman, E. y cols. *The efficacy and tolerability of UK 109-496 (voriconazole) in the treatment of invasive aspergillosis (IA)*. En: 13th Congress of the International Society for Human and Animal Mycology (ISHAM), Parma, Italy 1997.
15. Denning, D.W., Ribaud, P., Milpied, N. y cols. *Efficacy and safety of voriconazole in the treatment of acute invasive aspergillosis*. Clin Infect Dis 2002; 34: 563-571.
16. Mouas, H., Lortholary, O., Alexandre, M. y cols. *Aspergillus fumigatus spondylodiscitis successfully treated by voriconazole in a non-immunocompromised patient*. En: 39th Annual Meeting of the Infectious Diseases Society of America, San Francisco, California, USA 2001.
17. Torre Cisneros, J., González-Ruiz, A., Hodges, M.R., Lutsar, I. *Voriconazole (VORI) for the treatment of S. apiospermum and S. prolificans infection*. En: 38th Annual Meeting of the Infectious Diseases Society of America, New Orleans, USA 2000.
18. Muñoz, P., Marín, M., Tornero, P., Martín Rabadán, P., Rodríguez-Creixéms, M., Bouza, E. *Successful outcome of Scedosporium apiospermum disseminated infection treated with voriconazole in a patient receiving corticosteroid therapy*. Clin Infect Dis 2000; 31: 1499-1501.
19. Nesky, M.A., McDougal, C.C., Peacock, J. *Pseudoallescheria boydii brain abscess successfully treated with voriconazole and surgical drainage: Case report and review of CNS pseudoallescheriasis*. En: 38th Annual Meeting of the Infectious Diseases Society of America, New Orleans, USA 2000.
20. Perfect, J., Lutsar, I., González-Ruiz, A. *Voriconazole (VORI) for the treatment of resistant and rare fungal pathogens*. En: 38th Annual Meeting of the Infectious Diseases Society of America, New Orleans, USA 2000.
21. Walsh, T.J., Lutsar, I., Ghahramani, P., Hodges, M.R. *Efficacy and safety of voriconazole (VORI) in the treatment of invasive fungal infection in children*. En: 40th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC), Toronto, Canada 2000; Abst. A-1110.
22. Werweij, P.E., And Den Bergh, M.F., Rath, P.M., De Pauw, B.E., Voss, A.M. *Invasive aspergillosis caused by Aspergillus ustus. Case report and review*. J Clin Microbiol 1999; 37: 1606-1609.
23. Hoepelman, A.I.M., Hodges, M.R., Lutsar, I. *Cerebral aspergillosis and scedosporinosis: Voriconazole. A new treatment option for children with life-threatening cerebral fungal infection*. En: 18th Europ Soc Paediatric Infectious Dis, Noordwijk 2000.
24. Tan, K.K.C., Wood, N., Weil, A. *Multiple-dose pharmacokinetics of voriconazole in chronic hepatic impairment*. En: 41st Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC), Chicago, IL, USA 2001; Abst. A-16.
25. Poirier, J.M., Cheymol, G. *Optimisation of itraconazole therapy using target drug concentrations*. Clin Pharmacokinet 1998; 35: 461-73.
26. Tomaszewski, K., Purkins, L. *The pharmacokinetics (PK) and safety of sulphobutylether-b-cyclodextrin (SBECD)*. En: 41st Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC), Chicago, IL, USA 2001; Abst. A-23.

Ponencia

Diagnóstico de las micosis invasoras. Detección de antígeno de galactomanano

C. Pazos Pacheco

Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid

Las micosis invasoras causan una importante morbimortalidad en pacientes inmunodeprimidos. Con el paso del tiempo su incidencia va en aumento debido a circunstancias relacionadas con la mayor esperanza de vida de los enfermos críticos, la aparición de enfermedades que alteran el sistema inmunitario y en especial la epidemia del sida, así como con la intensificación de la terapia con fármacos inmunosupresores y el mayor número de trasplantes de órganos realizados.

En las dos últimas décadas se ha producido un importante cambio epidemiológico que conlleva no sólo un aumento de la incidencia de las infecciones fúngicas invasoras sino también la modificación del agente causal, pasando a ser *Aspergillus* spp., en lugar de *Candida* spp., el patógeno más frecuente.

El género *Aspergillus* está constituido por hongos filamentosos que habitualmente se reproducen de forma asexual por conidios (*Deuteromycetes*), presentando algunas especies también reproducción sexual (*Ascomycetes*). Aunque se han descrito más de 180 especies, *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus flavus* y *Aspergillus niger* son causa del 95% de las infecciones en humanos. *Aspergillus terreus* y *Aspergillus nidulans* son agentes de aspergilosis menos frecuentes (1).

Los conidios de *Aspergillus* se hallan en altas concentraciones en el aire, la tierra y sobre todo la materia orgánica en descomposición. Asimismo, *Aspergillus* forma parte de la microbiota normal saprófita de la orofaringe, las fosas nasales, los tegumentos y el tracto gastrointestinal (2). La concentración de conidios parece aumentar cuando existen obras de albañilería o conducciones de aire contaminadas, situaciones que se han asociado con la aparición de brotes de aspergilosis nosocomial (2).

Aspergillus puede causar un amplio espectro de infecciones en el ser humano, que van desde las formas superficiales (otitis externas fúngicas, onicomycosis, queratomycosis, infecciones de heridas y quemaduras) a la aspergilosis profunda invasora (3). La presentación clínica de la aspergilosis invasora es variable, inespecífica y tardía, por lo que es esencial su sospecha en situaciones de riesgo (4, 5). La sospecha clínica siempre debe confirmarse mediante técnicas de imagen y procedimientos microbiológicos e histológicos.

La aspergilosis invasora se suele contraer por inhalación, dando lugar a una infección pulmonar y, menos frecuentemente, de senos y oídos. Es posible la adquisición cutánea (por rotura de barreras debida a catéteres y esparadrapo contaminado), aunque es rara (4). La diseminación a distancia es factible por vía hemática (fungemia) y por continuidad (infiltración vascular y tisular).

Las infecciones pulmonares difusas de la aspergilosis invasora son las más prevalentes, seguidas de las formas pulmonares localizadas (aspergilomas).

Las aspergilosis invasoras de senos, cutáneas primitivas y traqueobronquitis tienen mejor pronóstico (6).

El impacto de la aspergilosis invasora radica en la estimación actual de que hasta un 30% de los casos ni se diagnostican ni se tratan, sino que son un hallazgo necrópsico (7, 8). El grupo de riesgo más numeroso lo constituyen los enfermos hematológicos, con una prevalencia del 61%, seguido de los que reciben trasplante de órganos sólidos (9%), los afectados de sida (8%) y aquellos que presentan neoplasias de órganos sólidos (4%) (9). El pronóstico de la aspergilosis invasora depende de la realización de un diagnóstico temprano que permita instaurar tratamiento antifúngico anticipado.

El diagnóstico microbiológico tradicional de la aspergilosis invasora comienza por el examen directo al microscopio de la muestra con KOH, Gram o calcoflúor, que permite un diagnóstico rápido presuntivo al visualizar filamentos septados con ramificaciones en ángulo agudo. El problema radica en que otros patógenos fúngicos, como *Fusarium* spp. y *Scedosporium* spp., son indistinguibles morfológicamente de *Aspergillus* spp. Se puede conseguir una mayor especificidad mediante técnicas inmunohistoquímicas (10, 11).

El aislamiento de *Aspergillus* por cultivo es un procedimiento lento que presenta una sensibilidad diagnóstica baja (15% a 20%). Si aumentamos la rentabilidad de las muestras utilizando broncoscopias (lavado broncoalveolar, cepillados y aspirados bronquiales, biopsias) la sensibilidad alcanza cifras en torno al 50% (12-15), pero estos procedimientos invasores raramente pueden realizarse debido a la trombocitopenia, la hipoxemia y el mal estado general que presentan muchos de los enfermos.

Dado que *Aspergillus* es un contaminante frecuente, el cultivo tiene una especificidad variable, ya que no permite discriminar entre colonización e invasión ni descartar contaminación (12); por ello, para su correcta valoración requiere la utilización conjunta de la histología (patrón de referencia) para establecer, en pacientes inmunodeprimidos y oncohematológicos, la existencia de infección fúngica invasora probada, atendiendo a los criterios establecidos en consenso por un grupo de expertos de la EORTC-IFICG/NIAID-MSG (16).

¿Cómo podemos diagnosticar mejor la aspergilosis invasora? Nos basaremos en dos puntos: identificando a los pacientes con riesgo elevado y mejorando las pruebas diagnósticas disponibles. Respecto al primer punto es básico estratificar a la población por grupos de riesgo siguiendo los criterios de Prentice (17): se consideran de alto riesgo para aspergilosis invasora la neutropenia (<100 neutrófilos/ mm^3 durante más de tres semanas o <500 neutrófilos/ mm^3 más de cinco semanas), la colonización por *Candida tropicalis* en receptores de trasplantes de médula ósea alogénicos, la existencia de enfermedad del injerto contra el huésped, el uso de corticosteroides (>2 mg/kg más de dos semanas o >1 mg/kg con neutropenia) y las altas dosis administradas de arabinósido de citosina o fludarabina. En cuanto al segundo punto, puesto que los procedimientos microbiológicos tradicionales para establecer el diagnóstico de aspergilosis invasora son tardíos y de poca rentabilidad, se han desarrollado una serie de marcadores de enfermedad invasora por *Aspergillus* spp. que permiten establecer el diagnóstico de forma precoz y así tener la posibilidad de instaurar un tratamiento antifúngico anticipado que disminuya la mortalidad.

Desde hace 20 años se conoce la existencia de antígenos en el suero de enfermos con aspergilosis invasora. Aunque *A. fumigatus* tiene más de cien componentes antigénicos, el galactomanano es de los de mayor utilidad diagnóstica.

El galactomanano es un componente de la pared celular del género *Aspergillus* (2) y es el principal exoantígeno liberado durante la invasión tisular. Las concentraciones de galactomanano son fluctuantes y, aunque no se conoce bien su cinética, se sabe que es depurado por las células de Kupffer. Puede detectarse en el suero, la orina y los líquidos estériles, para lo cual se han desarrollado dos técnicas: la primera (*Pastorex Aspergillus*[®], Sanofi Diagnostics Pasteur, Francia) consiste en la aglutinación con partículas de látex recubiertas de un anticuerpo monoclonal que presenta un límite de detección de 15 ng/ml de galactomanano, por lo que es poco sensible y ya no se utiliza; y la segunda es un ELISA de doble "sandwich" (*Platelia Aspergillus*[®], Biorad, Marnes La Coquette, Francia) que emplea el mismo anticuerpo monoclonal (EB-A2), pero con mejor sensibilidad, y presenta un límite de detección de 0,5-1 ng/ml de galactomanano, por lo que es la técnica inmunoenzimática que se utiliza en la actualidad.

La obtención de sueros debe ser prospectiva y realizarse al menos dos veces por semana. Se considera que la prueba es positiva cuando se obtienen un mínimo de dos determinaciones consecutivas positivas, siendo el punto de corte inicialmente recomendado por el fabricante de 1,5 ng/ml.

La prueba aporta datos de sensibilidad del 89,7% al 90,6% y de especificidad del 94% al 97,1%, con una eficacia global del 83,3% al 96,3% (18-21). La tasa de falsos negativos oscila entre el 8% y el 10% (18-22), causada por factores tales como la encapsulación del proceso infeccioso, el menor grado de angioinvasión en neutropénicos, la existencia de anti-

cuerpos anti-*Aspergillus*, el tratamiento antifúngico previo, etc. La tasa de falsos positivos oscila entre el 8% y el 14% (22-25) y su naturaleza no está del todo aclarada, siendo diversas las causas: población pediátrica, colonización masiva por *Aspergillus* en el tracto digestivo, infecciones por otros patógenos fúngicos (*Paecilomyces variotti*, *Penicillium* spp. y *Candida* spp.) (23), enfermedad del injerto contra el huésped (25), bacteriemia por grampositivos y gramnegativos (23), mucositis grave (coexistencia con ingesta de cereales, leche maternizada), reacciones cruzadas con productos transfusionales, ciclofosfamida, piperacilina-tazobactam (26, 27), etc.

Particularmente esperanzador es poder utilizar el galactomanano como una herramienta diagnóstica no invasora que además de útil sea precoz y se anticipe a los síntomas clínicos, a las imágenes radiológicas y al tratamiento empírico antifúngico (18-20), mostrando una infección cuando no hay evidencia clínica de enfermedad.

La detección de galactomanano en suero permite además realizar un seguimiento del tratamiento antifúngico, ya que el aumento de su valor ($\geq 1,0$ ng/ml) sobre el inicial en la primera semana de tratamiento predice un fallo terapéutico con una sensibilidad del 44%, una especificidad del 87% y un valor predictivo positivo del 94% (28). Por ello, se puede considerar al galactomanano como un marcador que permite establecer el pronóstico de tratamiento de la aspergilosis invasora y puede servir para modificarlo o añadir un segundo fármaco con el objeto de potenciar o mejorar la eficacia del antifúngico inicialmente elegido (28).

En los pacientes neutropénicos adultos, definidos como de alto riesgo para desarrollar aspergilosis invasora, es donde el galactomanano presenta una mayor utilidad diagnóstica; en otro tipo de población (pediátrica, receptores de trasplante de órgano sólido, sida, enfermedad granulomatosa crónica, neoplasias de órgano sólido, grandes quemados, etc.) sería necesario realizar estudios prospectivos bien diseñados para valorar su utilidad, ya que no existe suficiente experiencia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Abarca, M.L. *Taxonomía e identificación de especies implicadas en la aspergilosis nosocomial*. Rev Iberoam Micol 2000; 17: S79-S84.
2. Latgé, J.P. *Aspergillus fumigatus and aspergillosis*. Clin Microbiol Rev 1999; 12: 310-350.
3. Borges, M., Liébana, A. *Presentaciones clínicas de la aspergilosis nosocomial*. Rev Iberoam Micol 2000; 17: S85-S89.
4. Denning, D.W. *Invasive aspergillosis*. Clin Infect Dis 1998; 26: 781-805.
5. Paterson, D., Singh, N. *Invasive aspergillosis in transplant recipients*. Medicine 1999; 78: 123-138.
6. Lin, S.J., Schanz, J., Teutsch, S.M. *Aspergillosis case fatality rate: Systematic review of the literature*. Clin Infect Dis 2001; 32: 358-366.
7. Groll, A.H., Shah, P.M., Mentzel, C. y cols. *Trends in the post-mortem epidemiology of invasive fungal infections at a University hospital*. J Infect 1996; 33: 23-32.
8. Vogesen, M., Wanders, A., Haas, A., Ruckdeschel, G. *A four-year review of fatal aspergillosis*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1999; 18: 42-45.
9. Patterson, T.F., Kirkpatrick, W.R., White, M. y cols. *Invasive aspergillosis. Disease spectrum, treatment practices and outcomes*. Medicine 2000; 79: 250-260.
10. Binder, C., Ruchel, R. *Mixed systemic mycosis with fatal outcome in a patient with acute myeloblastic leukaemia*. Mycoses 2000; 43: 59-63.
11. Pontón, J., García, M.E., López Medrano, R. *Diagnóstico basado en métodos independientes de cultivo*. En: Pemán, J., Martín Mazuelos, E., Rubio, M.C. (Eds.). Guía práctica de identificación y diagnóstico en Micología Clínica. Revista Iberoamericana de Micología, Bilbao 2001; 14.1-14.2.
12. Barnes, A.J., Denning, D.W. *Aspergilli – Significance as pathogens*. Rev Med Microbiol 1993; 4: 176-180.
13. Horvarth, J.A., Dummer, S. *The use of respiratory-tract cultures in the diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis*. Am J Med 1996; 100: 171-178.
14. Mc Whinney, P.H., Kibbler, C.C., Hamon, M.D. y cols. *Progress in the diagnosis and management of aspergillosis in bone marrow transplantation: 13 years' experience*. Clin Infect Dis 1993; 17: 397-404.
15. Yu, V.L., Muder, R.R., Poorsattar, A. *Significance of isolation of Aspergillus from the respiratory tract in diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis: Results from a three-year prospective study*. Am J Med 1986; 81: 249-254.
16. Ascioglu, S., de Paw, B., Bennet, J.E. y cols. *Defining opportunistic invasive fungal infections in immunocompromised patients with cancer and hematopoietic stem cell transplants: An international consensus*. Clin Infect Dis 2002; 34: 7-14.
17. Prentice, H.G., Kibbler, C.C., Prentice, A.G. *Towards a targeted, risk based, antifungal strategy in neutropenic patients*. Br J Haematol 2000; 110: 273-284.
18. Maertens, J., Verhaegen, J., Demuyne, H. et al. *Autopsy-controlled prospective evaluation of serial screening for circulating galactomannan by a sandwich enzyme-linked immunosorbent assay for hematological patients at risk for invasive aspergillosis*. J Clin Microb 1999; 37: 3223-3228.
19. Maertens, J., Verhaegen, J., Lagrou, K. y cols. *Screening for circulating galactomannan as a noninvasive diagnostic tool for invasive aspergillosis in prolonged neutropenic patients and stem cell transplantation recipients: A prospective validation*. Blood 2001; 97: 1604-1610.
20. Sulahian, A., Boutboul, F., Ribaud, P. y cols. *Value of antigen detection using an enzyme immunoassay in the diagnosis and prediction of invasive aspergillosis in two adult and pediatric hematology units during a 4-year prospective study*. Cancer 2001; 91: 311-318.
21. Herbrecht, R., Letscher-Bru, V., Oprea, C. y cols. *Aspergillus galactomannan detection in the diagnosis of invasive aspergillosis in cancer patient*. J Clin Oncol 2002; 20: 1898-1906.

22. Maertens, J., Van Eldere, J., Verhaegen, J. y cols. *Use of circulating galactomannan screening for early diagnosis of invasive aspergillosis in allogeneic stem cell transplant recipients.* J Infect Dis 2002; 186: 1297-1306.
23. Siemann, N., Koch-Dorfler, M., Gaude, M. *False positive results in premature infants with the Platelia Aspergillus sandwich enzyme-linked immunosorbent assay.* Mycoses 1998; 41: 373-377.
24. Swanink, C.M., Meis, J.F., Rijs, A.J. y cols. *Specificity of a sandwich enzyme-linked immunosorbent assay for detecting Aspergillus galactomannan.* J Clin Microbiol 1997; 35: 257-260.
25. Hamaki, T., Kami, M., Kanda, Y. y cols. *False-positive results of Aspergillus enzyme-linked immunosorbent assay in a patient with chronic graft-versus-host disease after allogeneic bone marrow transplantation.* Bone Marrow Transplant 2001; 28: 633-634.
26. Viscoli, C., Machetti, M., Cappellano, P. y cols. *False-positive Platelia Aspergillus test in patients receiving piperacillin-tazobactam.* 43rd Interscience on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Chicago, Illinois, USA 2003; Abstr. M-2062b.
27. Sulahian, A., Touratier, S., Leblanc, T. y cols. *False positive Aspergillus antigenemia related to concomitant administration of tazocillin.* 43rd Interscience on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Chicago, Illinois, USA 2003; Abstr. M-2062a.
28. Boutboul, F., Alberti, C., Leblanc, T. y cols. *Invasive aspergillosis in allogeneic stem cell transplant recipients: Increasing antigenemia is associated with progressive disease.* Clin Infect Dis 2002; 34: 939-943.

Ponencia

Criterios de sensibilidad a los azoles

J. Gil Tomás, C. Rubio Calvo y R. Benito Ruesca

Servicio de Microbiología, Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza

INTRODUCCIÓN

Durante mucho tiempo la sensibilidad de los hongos a los antifúngicos apenas se estudió con detalle, de tal manera que en la década de 1980 no disponíamos de métodos estándar y reproducibles de valoración de la sensibilidad a los antifúngicos, a pesar de que ya existían desde hacía tiempo para los antibióticos. El desfase entre las pruebas de evaluación *in vitro* de los antifúngicos con respecto a los antibióticos puede explicarse por los siguientes motivos:

- La evolución histórica de las infecciones fúngicas, ya que los principales problemas de salud ocasionados por los hongos durante muchos años fueron, fundamentalmente, las dermatomicosis, pero con la aparición del sida y el avance de la medicina se produce un incremento en la prevalencia de las micosis y un cambio en su etiología, pasando los microorganismos saprófitos o ambientales a ser los causantes de cuadros muchas veces mortales.
- El desarrollo de los antifúngicos, de forma paralela a la evolución de las micosis, y la similitud de algunas estructuras fúngicas con las del huésped explican el arsenal terapéutico antifúngico existente hoy día, su evolución desde la década de 1950 y el número de publicaciones referentes a los antifúngicos (1).

El interés despertado hacia las pruebas de sensibilidad a los antifúngicos como consecuencia del incremento de las infecciones fúngicas, del desarrollo de otros antifúngicos o de nuevas formulaciones sigue manteniéndose debido a la aparición de cepas resistentes, de procesos infecciosos producidos por nuevos microorganismos y a la amplia utilización de los antifúngicos, bien en pautas profilácticas, en tratamientos prolongados de mantenimiento o en combinaciones sinérgicas.

Este interés ha obligado al desarrollo de métodos reproducibles y estándar de evaluación *in vitro* que sirvan de guía en la instauración del tratamiento.

DESARROLLO DE LOS MÉTODOS DE EVALUACIÓN *IN VITRO* DE LOS ANTIFÚNGICOS

Estudio de la concentración mínima inhibitoria para las levaduras

Ante la falta de un método estándar para el estudio de la sensibilidad, en 1982 el *National Committee for Clinical Laboratory Standards* (NCCLS) formó un subcomité con el objeto de establecer una normativa para las pruebas de sensibilidad de las levaduras a los antifúngicos. Dicho subcomité, basándose en estudios previos (2, 3), enfocó el problema de la estandarización hacia el uso de un método en caldo para levaduras de los géneros *Candida* y *Cryptococcus*. Como consecuencia del trabajo de varios años surgen los documentos M27-P en 1992 (4), M27-T en 1995 (5) y M27-A en 1997 (6).

Con la publicación de este último se dispone de un sistema estándar para el estudio de la sensibilidad antifúngica *in vitro* de las levaduras, basado en un método de macrodilución y microdilución en caldo en el cual se definen las condiciones en que tiene que realizarse y los puntos de corte para fluconazol, itraconazol y 5-fluorocitosina.

Este procedimiento muestra algunas limitaciones. Uno de los problemas es la determinación de la concentración mínima inhibitoria (CMI) para los azoles debido al fenómeno “arrastre”. En esta situación la lectura visual hace especialmente difícil la determinación de la CMI, al tiempo que subjetiva. Con el fin de evitar esto se han propuesto numerosas sugerencias, como la lectura a las 24 horas, el descenso del pH a 5, el aumento del tamaño del inóculo, la suplementación del medio de cultivo con glucosa y la lectura espectrofotométrica para la determinación del punto de corte, entre otras (7-12).

El documento M27-A2, publicado en 2002 (13), aunque hace referencia a la posibilidad de añadir glucosa al medio con el fin de simplificar la lectura del punto de corte, no aporta soluciones sobre el problema del crecimiento residual. Destaca la influencia que ejerce el tiempo en la determinación de la CMI de ciertas cepas y cómo la lectura a las 24 horas puede tener más relevancia clínica, sobre todo para cepas con fenómeno “arrastre”, tal y como corroboran diversos autores con modelos animales (7, 14, 15).

En el año 2002, el subcomité para el estudio de sensibilidad a los antifúngicos creado dentro del *European Committee on Antibiotic Susceptibility Testing* (AFST-EUCAST) publicó el estándar *EUCAST Discussion Document E.Dis 7.1* (16). Este documento, basado en el del NCCLS, propone una alternativa para el estudio de la sensibilidad a los antifúngicos de las levaduras fermentadoras. Este método, reproducible y con buena concordancia con el estándar del NCCLS, permite dar una respuesta más rápida, simplifica la determinación de la CMI y la libera de subjetividad (17). Las discrepancias entre ambos métodos, cuando se producen, se deben a cepas de *Candida tropicalis*, *Candida glabrata* y *Candida krusei*, algunas de ellas mostrando un manifiesto “arrastre”, de tal manera que las CMI por el método del NCCLS son mucho más altas a las 48 que a las 24 horas (18). Arthington-Staggs y cols. (19), en un estudio llevado a cabo con el método M27-A, sugieren que la lectura visual a las 24 horas y la espectrofotométrica a las 48 horas se relacionan mejor con los resultados *in vivo* para aquellas cepas que a las 48 horas tienen un marcado crecimiento residual.

Estudio de la concentración mínima inhibitoria para los hongos filamentosos

El interés del NCCLS se centró también en los hongos filamentosos. Basándose en dos estudios previos (20, 21) surgió el documento M38-P, en 1998, como método de referencia para el estudio de la sensibilidad de los hongos filamentosos productores de conidias (22). Las condiciones de dicho documento hacen referencia a un método de macrodilución y microdilución para el estudio de sensibilidad de *Rhizopus* spp., *Aspergillus* spp., *Fusarium* spp., *Sporothrix schenckii* y *Pseudallescheria boydii*.

Odds y cols. (23), aunque ponen de manifiesto la existencia de cierto grado de correlación entre lo que sucede *in vitro* y la respuesta al tratamiento en modelos animales para *Aspergillus* spp. y *Rhizopus* spp., no fueron concluyentes con *Fusarium* spp. y *P. boydii*, ya que no establecían condiciones *in vivo* por las limitaciones del modelo animal. Además, las CMI de las cepas infectantes se encontraban en un rango muy estrecho, tanto si los modelos animales respondían o no al tratamiento. Por lo tanto, el valor clínico del documento M38-P necesitaba ser establecido.

Surgen diversos trabajos que estudiando diferentes variables (medio de cultivo, inóculo, tiempo de incubación, criterio de lectura) con distintas especies de hongos filamentosos, entre los que se incluyen especies no comprendidas en el documento M-38P, intentan establecer cuáles son las condiciones con que se pueda obtener una buena concordancia interlaboratorio, se detecten resistencias y se logre una buena correlación con lo que sucede *in vivo* (24-32).

Las conclusiones derivadas de todos estos trabajos quedan recogidas en un nuevo documento del NCCLS, el M38-A, publicado en el año 2002 como método de referencia para el estudio de la sensibilidad de los hongos filamentosos (33). Este documento incluye, entre los hongos filamentosos, a los no formadores de conidias.

Estudio de la concentración mínima fungicida para los hongos filamentosos

Como un antifúngico con actividad fungicida ofrece ventajas terapéuticas sobre un fungistático, sobre todo en inmunodeprimidos, y considerando que *Aspergillus* spp. es el causante del 85% a 90% de las infecciones fúngicas por filamentosos, numerosos trabajos han evaluado durante los últimos años la actividad fungicida de los nuevos triazoles mediante

métodos no estándar. Espinel y cols. (31, 32), basándose en el documento M38-A, concluyen que la concentración fungicida mínima para diferentes especies de filamentosos, entre los que se encuentran dematiáceos y especies poco frecuentes, con amfotericina B, itraconazol y los nuevos triazoles, puede determinarse tras alcanzar la CMI con el método M38-A y con el criterio de menos de tres colonias vivas o del 99% a 99,5% de muerte celular.

Método de difusión en disco para el estudio de sensibilidad de las levaduras

El NCCLS, en su interés por disponer de métodos de estudio de la sensibilidad que por su sencillez técnica puedan llevarse a cabo en la mayoría de los laboratorios de microbiología clínica, publica en el año 2003 el documento M44-P para el estudio de sensibilidad de *Candida* spp. mediante el método de difusión en disco frente a fluconazol, utilizando como medio de cultivo agar Mueller-Hinton con un 2% de glucosa y 0,5 µg/ml de azul de metileno (33, 34).

Es un método no laborioso, barato y de lectura fácil, ya que el fenómeno de “arrastre” es bajo, con un alto grado de reproducibilidad, buena correlación con el documento M27-A y útil para detectar los aislamientos de *Candida* spp. sensibles al fluconazol, debiendo determinar la CMI para aquellos con sensibilidad disminuida (35-38).

Aunque el NCCLS no ha establecido los puntos de corte para voriconazol, se ha valorado la viabilidad del método disco-placa para el estudio de sensibilidad de *Candida* spp. a este antifúngico, con un porcentaje global de concordancia con el NCCLS del 99,4% (39).

Métodos comerciales de estudio de la sensibilidad

Métodos colorimétricos

Uno de los procedimientos tendentes a facilitar la determinación de las CMI son los métodos colorimétricos. Aunque se han utilizado varios indicadores colorimétricos de óxido-reducción, el Alamar Bleu es el analizado con más detalle. *Sensititre YeastOne*® es un método de microdilución basado en el NCCLS que lleva incorporado Alamar Bleu, posee buena reproducibilidad y concordancia con el estándar del NCCLS, permite dar resultados más rápidos para los azoles y la determinación visual del punto de corte está facilitada por la presencia del indicador (40-42).

E-test®

El *E-test*® está basado en la difusión de distintas concentraciones de antifúngico incorporadas en una tira de plástico inerte, que da lugar a la formación de una elipse de inhibición del crecimiento. Es una técnica fácil de realizar, con un alto grado de reproducibilidad y una buena concordancia con el NCCLS. Con los hongos filamentosos se obtienen elipses de inhibición claras y más fáciles de interpretar que con las levaduras (39, 42-47). Autores como Matar y cols. (48) han mostrado el buen funcionamiento del medio de Mueller-Hinton con glucosa y azul de metileno para eliminar o disminuir el efecto “arrastre” presentado por algunas cepas.

En la Tabla 1 se resumen las técnicas de estudio de sensibilidad de los hongos.

Tabla 1. Métodos para el estudio de sensibilidad.

1) Métodos estándar
a) Para levaduras:
– CMI en caldo: NCCLS, documento M27-A2 EUCAST, documento E.Dis 7.1
– Difusión en disco para fluconazol: NCCLS, documento M44-P
b) Para hongos filamentosos:
– CMI en caldo: NCCLS, documento M38-A
2) Métodos comercializados
CMI en caldo: <i>Sensititre YeastOne</i> ®
CMI por difusión: <i>E-test</i> ®
Difusión en disco (sólo para levaduras)

INTERPRETACIÓN CLÍNICA DE LAS PRUEBAS DE SENSIBILIDAD

La capacidad de generar un resultado de CMI tiene poco valor sin la correspondiente interpretación de su significado clínico. Sin embargo, este proceso no es fácil, ya que tanto el huésped como el agente causal desempeñan un papel importante.

Aunque la correlación entre las pruebas *in vitro* de sensibilidad a los antifúngicos y la respuesta al tratamiento de los enfermos con micosis no es muy elevada, se han llevado a cabo estudios que han permitido establecer los puntos de corte

Tabla 2. Puntos de corte (en mg/l) establecidos por el NCCLS, en su documento M27-A, para *Candida* spp. y azoles.

Antifúngico	Sensible	S-DD	Resistente
Fluconazol	≤8	16-32	≥64
Itraconazol	≤0,125	0,25-0,5	≥1

S-DD: sensible dependiendo de la dosis.

aumento en el fracaso terapéutico, sensibles dependiendo de la dosis (S-DD) con CMI de 16-32 mg/l y su sensibilidad depende de las concentraciones plasmáticas alcanzadas con dosis >800 mg/día de fluconazol, y cepas sensibles aquellas con CMI ≤8 mg/l (Tabla 2). Estos puntos de corte no son aplicables para *C. krusei* (49).

Con el itraconazol los puntos de corte se determinaron con cepas de *Candida* spp. obtenidas de pacientes con sida y candidiasis orofaríngea. Se estudió la relación entre las CMI, la respuesta clínica y las concentraciones plasmáticas. Son cepas resistentes aquellas con una CMI ≥1 mg/l y predicen un aumento en el fracaso terapéutico, con CMI de 0,25-0,5 mg/l son consideradas S-DD y su sensibilidad depende de concentraciones séricas ≥0,5 mg/l, y cepas con CMI ≤0,125 mg/l son consideradas sensibles (Tabla 2) (49).

No se ha encontrado una correlación tan clara en las candidiasis profundas; en general ha sido ligera y en ocasiones inversa (49, 50). Trabajos con modelos animales han demostrado que se produce un descenso de la respuesta al fluconazol con CMI >8 mg/l, y con itraconazol el fallo terapéutico se ha asociado con CMI >0,25 mg/l (7, 51).

Los puntos de corte establecidos en el documento M27-A para *Candida* spp., dentro de su valor, tienen ciertos puntos débiles: 1) hay pocos seguimientos clínicos con cepas con CMI elevadas; 2) los estudios se han realizado fundamentalmente en pacientes con sida y con candidiasis orofaríngea, habiendo pocos datos con pacientes no neutropénicos y con candidiasis invasora; y 3) no se ha realizado estratificación por enfermedades de base o dosis de antifúngico.

Tabla 3. Puntos de corte (en mm de diámetro del halo de inhibición) mediante difusión en disco establecidos por el NCCLS, en su documento M44-P, para *Candida* spp. y fluconazol.

Antifúngico	Sensible	S-DD	Resistente
Fluconazol	≥19	15-18	≤14

S-DD: sensible dependiendo de la dosis.

de sensibilidad para fluconazol, itraconazol y flucitosina aplicables únicamente en infecciones por *Candida* spp., que quedan recogidos en el documento M27-A del NCCLS (6).

Para el fluconazol, los puntos de corte se determinaron con cepas de *Candida* spp. obtenidas fundamentalmente de pacientes con sida y candidiasis orofaríngea, y en menor medida de pacientes no neutropénicos con episodios de candidemia o candidiasis sistémica. Se concluyó que son cepas resistentes aquellas con CMI ≥64 mg/l y predicen un

En el documento M44-P se establecen los puntos de corte para el fluconazol (Tabla 3). Se consideran sensibles aquellas cepas con un diámetro del halo de inhibición ≥19 mm, que se corresponde con una CMI ≤8 mg/l, S-DD con 15-18 mm equivalente a una CMI de 16-32 mg/l, y resistentes con un halo de inhibición ≤14 mm y CMI ≥64 mg/l (34). Aunque no se han establecido los puntos de corte para voriconazol, diferentes estudios con *Candida* spp. y una carga de 1 µg de voriconazol establecieron que todas las cepas con una CMI ≤1 mg/l tenían un halo de inhibición >13 mm de diámetro (39, 48).

Respecto a las infecciones por hongos miceliales no se han propuesto puntos de corte para los azoles. Denning y cols. (52-54) han comunicado fracasos terapéuticos con itraconazol en enfermos de aspergilosis cuyas cepas de *Aspergillus fumigatus* tenían CMI ≥8 mg/l, lo que corroboraron en modelos murinos.

¿SON LAS PRUEBAS DE SENSIBILIDAD LA BASE PARA LA INDICACIÓN TERAPÉUTICA?

En la actualidad, muchos expertos se plantean si las pruebas de sensibilidad antifúngica pueden ser la base para la indicación de la terapia antifúngica (55). Si bien los tests de sensibilidad a los antifúngicos están menos desarrollados y son menos utilizados que los de las bacterias, éstos se han beneficiado de las bases científicas de las pruebas antibacterianas que permiten, mediante extrapolación, explicar ciertas cuestiones.

Según Odds (56), cierto dogmatismo ha envuelto a las pruebas de sensibilidad a los antimicrobianos, de tal manera que si una bacteria es sensible a un determinado agente, éste se considera automáticamente el tratamiento adecuado para la erradicación del patógeno, y si la bacteria es resistente a un compuesto concreto, éste es inmediatamente excluido para tratar al paciente infectado por dicho microorganismo. En realidad se trata de una interpretación simplista de las pruebas de sensibilidad, al tiempo que se les otorga, muchas veces, un valor predictivo superior al que poseen. Son pruebas que proporcio-

nan una información útil para la instauración del tratamiento, pero no predicen ni pueden hacerlo de forma definitiva cuándo un determinado antimicrobiano supone o no el éxito del tratamiento en un paciente infectado.

Principios para la indicación terapéutica

A la hora de utilizar las CMI como un valor predictivo de la respuesta clínica al tratamiento debemos considerar tres principios (49): 1) la CMI no es una medida física ni una determinación química; 2) hay muchas razones por las que un patógeno puede no responder al tratamiento instaurado con una molécula que *in vitro* ha funcionado, pues la farmacocinética y la farmacodinamia del antimicrobiano, la localización del proceso infeccioso, la formación de abscesos, la presencia de catéteres, las prótesis, la naturaleza del huésped y los factores de virulencia del agente etiológico son condicionantes; y 3) también hay razones por las cuales un microorganismo considerado como resistente *in vitro* puede responder al tratamiento instaurado con esta molécula: puede que el patógeno probado no sea en realidad el causante de la infección, o que el efecto subinhibitorio de un determinado compuesto permita que el sistema inmunitario erradique al microorganismo. Esto, que puede considerarse una exageración del fracaso de las pruebas de sensibilidad en la predicción del tratamiento, es algo que queda reflejado en la literatura. Las infecciones por un microorganismo sensible responden al tratamiento adecuado aproximadamente el 90% de las veces, y las producidas por microorganismos resistentes y las infecciones tratadas inadecuadamente responden aproximadamente en un 60% (57). Es obvio que otros factores distintos a la sensibilidad influyen en la respuesta clínica. Así, el valor predictivo de la categoría sensible o resistente según las pruebas de sensibilidad depende de la farmacocinética del antimicrobiano en un determinado huésped, de la naturaleza de éste y de los factores de virulencia.

Criterios para la indicación terapéutica

En la interpretación de los resultados debemos tener presentes los criterios establecidos en 1997 por el NCCLS (49) para las pruebas de sensibilidad:

- La CMI no es una medida física ni química.
- Los factores del huésped son, a veces, más importantes que los resultados de las pruebas en la determinación de la respuesta clínica.
- La sensibilidad de un microorganismo *in vitro* no predice necesariamente el éxito *in vivo*.
- La resistencia *in vitro* pronostica con frecuencia el fracaso terapéutico, al ser este hecho una causa importante de patogenicidad, sobre todo en el enfermo con las defensas disminuidas.

A estos principios, todavía vigentes, habría que añadir la consideración de la farmacocinética y la farmacodinamia en la mejor interpretación de las CMI.

Dada la creciente importancia de la farmacocinética y la farmacodinamia en la mejor interpretación de las CMI, y basándonos una vez más en las bacterias (58, 59), se empezaron a valorar para los antifúngicos estos parámetros con la intención de encontrar un método más adecuado para integrar las pruebas de sensibilidad y la respuesta al tratamiento (60). Al comienzo, diversos estudios realizados en modelos animales mostraron cómo la relación entre el área bajo la curva (ABC) y la CMI es el parámetro que mejor predice la respuesta al tratamiento con fluconazol (61, 62). Estudios posteriores llevados a cabo con los clásicos y nuevos triazoles han demostrado que un índice ABC/CMI de 20-25 en azoles y candidiasis orofaríngea y micosis profundas predice un éxito del tratamiento tanto en cepas sensibles como con sensibilidad disminuida (63-67).

Por lo tanto, es simplista realizar la elección del tratamiento o el rechazo de un determinado fármaco basándonos solamente en los resultados *in vitro*, sin tener en cuenta al sujeto del proceso infeccioso. Pero, sin duda alguna, tampoco actuaríamos responsablemente si las obviásemos. Las pruebas de sensibilidad deben concebirse como una parte dentro del proceso de predecir si un paciente responderá o no al tratamiento, y de ahí la importancia de disponer de métodos estándar que permitan la detección de resistencias.

BIBLIOGRAFÍA

1. Swartz, M.N. *Impact of antimicrobial agents and chemotherapy from 1972 to 1998*. Antimicrob Agents Chemother 2000; 44: 2009-2016.
2. Calhoun, D.L., Roberts, G.D., Galgiani, J.N. y cols. *Results of a survey of antifungal susceptibility tests in the United States and interlaboratory comparison of broth dilution testing of flucytosine and amphotericin B*. J Clin Microbiol 1986; 23: 298-301.
3. Galgiani, J.N., Reiser, J., Brass, C., Espinel-Ingroff, A., Gordon, M.A., Kerkering, T.M. *Comparison of relative susceptibilities of Candida species to three antifungal agents as determined by unstandardized methods*. Antimicrob Agents Chemother 1987; 31: 1343-1347.
4. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of yeasts. Proposed standard NCCLS document M27-P. National Committee for Clinical Laboratory Standards, Villanova, Pa 1992.
5. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of yeasts. Tentative standard NCCLS document M27-T. National Committee for Clinical Laboratory Standards, Wayne, Pa 1995.
6. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of yeasts. Approved Standard NCCLS document M27-A. National Committee for Clinical Laboratory Standards, Wayne, Pa 1997.
7. Rex, J.H., Nelson, P.W., Paetznick, V.L., Lozano-Chiu, M., Espinel-Ingroff, A., Anaissie, E.J. *Optimizing the correlation between results of testing in vitro and therapeutic outcome in vivo for fluconazole by testing critical isolates in a murine model of invasive candidiasis*. Antimicrob Agents Chemother 1998; 42: 129-134.
8. Marr, K.A., Rustad, T.R., Rex, J.H., White, T.C. *The trailing endpoint phenotype in antifungal susceptibility testing is pH-dependent*. Antimicrob Agents Chemother 1999; 43: 1383-1386.
9. Odds, F.C., Vranckx, L., Woestenborghs, F. *Antifungal susceptibility testing of yeasts: Evaluation of technical variables for test automation*. Antimicrob Agents Chemother 1995; 39: 2051-2060.
10. Pfaller, M.A., Messer, S.A., Coffman, S. *Comparison of visual and spectrophotometric methods of MIC endpoint determinations by using broth microdilution methods to test five antifungal agents, including the new triazole D0870*. J Clin Microbiol 1995; 33: 1094-1097.
11. Rodríguez-Tudela, J.L., Berenguer, J., Martínez-Suárez, J.V., Sánchez, R. *Comparison of a spectrophotometric microdilution method with RPMI-2% glucose with the National Committee for Clinical Laboratory Standards reference macrodilution method M27-P for in vitro susceptibility testing of amphotericin B, flucytosine, and fluconazole against Candida albicans*. Antimicrob Agents Chemother 1996; 40: 1998-2003.
12. Cuenca-Estrella, M., Díaz-Guerra, T.M., Mellado, E., Rodríguez-Tudela, J.L. *Influence of glucose supplementation and inoculum size on growth kinetics and antifungal susceptibility testing of Candida spp.* J Clin Microbiol 2001; 39: 525-532.
13. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of yeasts, 2nd ed. Approved Standard NCCLS document M27-A2, Wayne, Pa 2002.
14. Revankar, S.G., Kirkpatrick, W.R., McAtee, R.K. y cols. *Interpretation of trailing endpoints in antifungal susceptibility testing by the National Committee for Clinical Laboratory Standards method*. J Clin Microbiol 1998; 36: 153-156.
15. Arthington-Staggs, B.A., Warnock, D.W., Morrison, C.J. *Quantitation of Candida albicans ergosterol content improves the correlation between in vitro antifungal susceptibility test results and in vivo outcome after fluconazole treatment in a murine model of invasive candidiasis*. Antimicrob Agents Chemother 2000; 44: 2081-2085.
16. Subcommittee of Antifungal Susceptibility Testing of the European Committee on Antibiotic Susceptibility Testing of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. Method for the determination of minimum inhibitory concentration (MIC) by broth dilution of fermentative yeasts. EUCAST Discussion document E, Dis 7.1 ESCMID, Taufkirchen 2002.
17. Cuenca-Estrella, M., Moore, C.B., Barchiesi, F. y cols. *Multicenter evaluation of the reproducibility of the proposed antifungal susceptibility method for fermentative yeasts of the Antifungal Susceptibility Testing Subcommittee European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (AFST-EUCAST)*. Clin Microbiol Infect 2003; 9: 467-474.
18. Cuenca-Estrella, M., Lee-Yang, W., Ciblak, M.A. y cols. *Comparative evaluation of NCCLS M27-A and EUCAST broth microdilution procedures for antifungal susceptibility testing of Candida species*. Antimicrob Agents Chemother 2002; 46: 3644-3647.
19. Arthington-Staggs, B.A., Lee-Yang, W., Ciblak, M.A. y cols. *Comparison of visual and spectrophotometric methods of broth microdilution MIC endpoint determination and evolution of a sterol quantitation method for in vitro susceptibility testing of fluconazole and itraconazole against trailing and nontrailing Candida isolates*. Antimicrob Agents Chemother 2002; 46: 2477-2481.
20. Espinel-Ingroff, A., Dawson, K., Pfaller, M. y cols. *Comparative and collaborative evaluation of standardization of antifungal susceptibility testing for filamentous fungi*. Antimicrob Agents Chemother 1995; 39: 314-319.
21. Espinel-Ingroff, A., Bartlett, M., Bowden, R. y cols. *Multicenter evaluation of proposed standardized procedure for antifungal susceptibility testing of filamentous fungi*. Antimicrob Agents Chemother 1997; 35: 139-143.
22. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of conidium-forming filamentous fungi. Proposed Standard NCCLS document M38-P. National Committee for Clinical Laboratory Standards, Wayne, Pa 1998.
23. Odds, F.C., Gerven, F.V., Espinel-Ingroff, A. y cols. *Evaluation of possible correlation between antifungal susceptibilities of filamentous fungi in vitro and antifungal treatment outcomes in animal infection models*. Antimicrob Agents Chemother 1998; 42: 282-288.
24. Gehrt, A., Peter, J., Pizzo, P.A., Walsh, T.J. *Effect of increasing inoculum sizes of pathogenic filamentous fungi on MIC of antifungal agents by broth microdilution method*. J Clin Microbiol 1995; 33: 1302-1307.
25. Pujol, L., Guarro, J., Sala, J., Riba, M.D. *Effects of incubation temperature, inoculum size, and time of reading on broth microdilution susceptibility test results for amphotericin B against Fusarium*. Antimicrob Agents Chemother 1997; 41: 808-811.
26. Llop, C., Pujol, I., Aguilar, C., Sala, J., Riba, D., Guarro, J. *Comparison of three methods of determining MIC for filamentous fungi using different endpoint criteria and incubation periods*. Antimicrob Agents Chemother 2000; 44: 239-242.
27. Pujol, I., Fernández-Ballart, J., Guarro, J. *Effect of inoculum from on in vitro antifungal susceptibilities of Aspergillus spp.* Antimicrob Agents Chemother 2001; 47: 715-718.

28. Rambali, B., Fernández, J.A., Nuffel, L.V. y cols. *Susceptibility testing of pathogenic fungi with itraconazole: A process analysis of test variables.* J Antimicrob Chemother 2001; 48: 163-177.
29. Papithou, N.I., Ostrosky-Zeichner, L., Paetznick, V.L., Rodríguez, J.R., Chen, E., Rex, J.H. *In vitro activities of investigational triazoles against Fusarium species: Effects of inoculum size and incubation time on broth microdilution susceptibility test results.* Antimicrob Agents Chemother 2002; 46: 3298-3300.
30. Espinel-Ingroff, A., Bartlett, M., Chaturvedi, V. y cols. *Optimal susceptibility testing conditions for detection of azole resistance in Aspergillus spp. NCCLS collaborative evaluation.* Antimicrob Agents Chemother 2001; 45: 1828-1835.
31. Espinel-Ingroff, A., Fothergill, A., Peter, J., Rinaldi, M.G., Walsh, T.J. *Testing conditions for determination of minimum fungicidal concentrations of new and established antifungal agents for Aspergillus spp. NCCLS collaborative study.* J Clin Microbiol 2002; 40: 3204-3208.
32. Espinel-Ingroff, A., Chaturvedi, V., Fothergill, J., Rinaldi, M.G. *Optimal testing conditions for determining MICs and minimum fungicidal concentrations of new and established antifungal agents for uncommon molds: NCCLS collaborative study.* J Clin Microbiol 2002; 40: 3776-3781.
33. National Committee for Clinical Laboratory Standards. *Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of filamentous fungi. Approved Standard NCCLS document M38-A.* National Committee for Clinical Laboratory Standards, Wayne, Pa 2002.
34. National Committee for Clinical Laboratory Standards. *Method for antifungal disk diffusion susceptibility testing of yeasts. Proposed Guideline NCCLS document M44-P.* National Committee for Clinical Laboratory Standards, Wayne, Pa 2003.
35. Barry, A.L., Brown, S.D. *Fluconazole disk diffusion procedure for determining susceptibility of Candida species.* J Clin Microbiol 1996; 34: 2154-2157.
36. May, J.L., King, A., Warren, C.A. *Fluconazole disk diffusion testing for the routine laboratory.* J Antimicrob Chemother 1997; 40: 511-516.
37. Meis, J., Petrou, M., Bille, J., Ellis, D., Gibbs, D., and the Global Antifungal Surveillance Group. *A global evaluation of the susceptibility of Candida species to fluconazole by disk diffusion.* Diagn Microbiol Infect Dis 2000; 36: 215-223.
38. Rubio, M.C., Gil, J., Ramírez de Ocariz, I., Benito, R., Rezusta, A. *Comparison of results obtained by testing with three different agar media and by the NCCLS M27-A method for in vitro testing of fluconazole against Candida spp.* J Clin Microbiol 2003; 41: 2665-2668.
39. Pfaller, M.A., Diekema, D.J., Messer, S.A., Boyken, L., Hollis, R.J. *Activities of fluconazole and voriconazole against 1586 recent clinical isolates of Candida species determined by broth microdilution, disk diffusion, and E-test methods: Report from the ARTEMIS Global Antifungal Susceptibility Program, 2001.* J Clin Microbiol 2003; 41: 1440-1446.
40. Espinel-Ingroff, A., Pfaller, M., Messer, S.A. y cols. *Multicenter comparison of the Sensititre YeastOne colorimetric antifungal panel with the National Committee for Clinical Laboratory Standards M27-A reference method for testing clinical isolates of common and emerging Candida spp., Cryptococcus spp., and other yeasts and yeast-like organisms.* J Clin Microbiol 1999; 37: 591-595.
41. Yamaguchi, H., Uchida, K., Nagino, K., Matsunaga, T. *Usefulness of a colorimetric method for testing antifungal drug susceptibilities of Aspergillus species to voriconazole.* J Infect Chemother 2002; 8: 374-377.
42. Martín-Mazuelos, E., Pemán, J., Valverde, A., Chaves, M., Serrano, M.C., Cantón, E. *Comparison of the Sensititre YeastOne colorimetric antifungal panel and E-test with the NCCLS M38-A method to determine the activity of amphotericin B and itraconazole against clinical isolates of Aspergillus spp.* J Antimicrob Chemother 2003; 52: 365-370.
43. Arendrup, M., Lundgren, B., Jensen, I.M., Hanse, B.S., Frimodt-Møller, N. *Comparison of E-test and tablet diffusion test with the NCCLS broth microdilution method for fluconazole and amphotericin B susceptibility testing of Candida isolates.* J Antimicrob Chemother 2001; 47: 521-526.
44. Chryssanthou, E., Cuenca-Estrella, M. *Comparison of the antifungal susceptibility testing Subcommittee of the European Committee on Antibiotic Susceptibility Testing proposed standard and the E-test with the NCCLS broth microdilution method for voriconazole and caspofungin susceptibility testing of yeast species.* J Clin Microbiol 2002; 40: 3841-3844.
45. Maxwell, M.J., Messer, S.A., Hollis, R.J. y cols., International Fungal Surveillance Participant Group. *Evaluation of E-test method for determining fluconazole and voriconazole MICs for 279 clinical isolates of Candida species infrequently isolated from blood.* J Clin Microbiol 2003; 41: 1087-1090.
46. Pfaller, J.B., Messer, S.A., Hollis, R.J., Diekema, D.J., Pfaller, M.A. *In vitro susceptibility testing of Aspergillus spp. Comparison of E-test and reference microdilution methods for determining voriconazole and itraconazole MICs.* J Clin Microbiol 2003; 41: 1126-1129.
47. Pfaller, M.A., Messer, S.A., Boyken, L., Hollis, R.J., Diekema, D.J. *In vitro susceptibility of filamentous fungi: Comparison of E-test and reference M38-A microdilution methods for determining posaconazole MICs.* Diagn Microbiol Infect Dis 2003; 45: 241-244.
48. Matar, M.J., Ostrosky-Zeichner, L., Paetznick, L., Rodríguez, J.R., Chen, E., Rex, J.H. *Correlation between E-test, disk diffusion, and microdilution methods for antifungal susceptibility testing of fluconazole and voriconazole.* Antimicrob Agents Chemother 2003; 47: 1647-1651.
49. Rex, J.H., Pfaller, M.A., Galgiani, J.N. y cols., Subcommittee on Antifungal Susceptibility Testing of the National Committee for Clinical Laboratory Standards. *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.
50. Lee, S.C., Fung, C.P., Huang, J.S. y cols. *Clinical correlates of antifungal macrodilution susceptibility test results for non-AIDS patients with severe Candida infections treated with fluconazole.* Antimicrob Agents Chemother 2000; 44: 2715-2718.
51. Law, D., Moore, C.B., Denning, D.W. *Discrepancies associated with the measurement of itraconazole serum concentrations by bioassays.* J Antimicrob Chemother 1999; 44: 577-578.
52. Denning, D.W., Radford, S.A., Oakley, K.L., Hall, L., Johnson, E.M., Warnock, D.W. *Correlation between in-vitro susceptibility testing to itraconazole and in-vivo outcome of Aspergillus fumigatus infection.* J Antimicrob Chemother 1997; 40: 401-414.
53. Denning, D.W., Venkateswarlu, K., Oakley, K.L. y cols. *Itraconazole resistance in Aspergillus fumigatus.* Antimicrob Agents Chemother 1997; 41: 1364-1368.
54. Denning, D.W. *Invasive aspergillosis.* Clin Infect Dis 1998; 26: 781-803.

55. Cuenca-Estrella, M., Rodríguez-Tudela, J.L. *¿Pueden basarse las indicaciones de los antifúngicos en los estudios de sensibilidad?* Rev Iberoam Micol 2002; 19: 133-138.
56. Odds, F.C. *Personal opinion: Can antifungal sensitivity tests predict clinical treatment outcomes?* Rev Iberoam Micol 1997; 14: 83-84.
57. Rex, J.H., Pfaller, M.A. *Has antifungal susceptibility testing come of age?* Clin Infect Dis 2002; 35: 982-989.
58. Craig, W.A. *Pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters: Rationale for antibacterial dosing of mice and men.* Clin Infect Dis 1998; 26: 1-12.
59. Mouton, J.W., van Ogtrop, M.L., Andes, D., Craig, W.A. *Use of pharmacodynamic indices to predict efficacy of combination therapy in vivo.* Antimicrob Agents Chemother 1999; 43: 2473-2478.
60. Rex, J.H., Pfaller, M.A., Walsh, T.J. y cols. *Antifungal susceptibility testing: Practical aspects and current challenges.* Clin Microbiol Rev 2001; 14: 643-658.
61. Louie, A., Drusano, G.L., Banerjee, P. y cols. *Pharmacodynamics of fluconazole in a murine model of systemic candidiasis.* Antimicrob Agents Chemother 1998; 42: 1105-1109.
62. Andes, D., van Ogtrop, M. *Characterization and quantitation of the pharmacodynamics of fluconazole in a neutropenic murine disseminated candidiasis infection model.* Antimicrob Agents Chemother 1999; 43: 2116-2120.
63. Burgess, D.S., Hastings, R.W. *A comparison of dynamic characteristics of fluconazole, itraconazole, and amphotericin B against Cryptococcus neoformans using time-kill methodology.* Diagn Microbiol Infect Dis 2000; 38: 87-93.
64. Patterson, T.F. *Fungal susceptibility testing: Where are we now?* Transpl Infect Dis 2002; 4 (Suppl. 3): 38-45.
65. Andes, D., Marchillo, K., Stamstad, T., Conklin, R. *In vivo pharmacodynamics of a new triazole, ravuconazole, in a murine candidiasis model.* Antimicrob Agents Chemother 2003; 47: 1193-1199.
66. Andes, D., Marchillo, K., Stamstad, T., Conklin, R. *In vivo pharmacokinetics and pharmacodynamics of a new triazole, voriconazole, in a murine candidiasis model.* Antimicrob Agents Chemother 2003; 47: 3165-3169.
67. Andes, D., Marchillo, K., Coklin, R. y cols. *Pharmacodynamics of a new triazole, posaconazole, in a murine model of disseminated candidiasis.* Antimicrob Agents Chemother 2004; 48: 137-142.

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 acuciante (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 macrodilution antifungal susceptibility test for yeasts*. Antimicrob Agents Chemother 1993; 37: 39-45.
3. Chavanet, P., López, J., Grapping, 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., Drona, 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.

Ponencia

Azoles: ¿profilácticos o terapéuticos?

I. Jarque

Servicio de Hematología, Hospital Universitario La Fe, Valencia

El momento actual es crucial para la profilaxis y el tratamiento de las infecciones fúngicas invasoras, ya que nunca ha habido tal abundancia de antifúngicos y tantas expectativas generadas por los nuevos fármacos como para dificultar la elección terapéutica, que debe basarse en la estimación apropiada del riesgo de estas infecciones en un paciente determinado (1, 2). Los factores implicados en el mayor riesgo de los pacientes hematológicos son complejos, pero el principal factor de riesgo para padecer una infección fúngica invasora es la neutropenia profunda y prolongada inducida por la quimioterapia antineoplásica. Aunque el hongo más frecuente en muchas series continúa siendo *Candida albicans*, diversas especies de *Candida* no *albicans* están aumentando de forma señalada su protagonismo en candidiasis invasoras, siendo particularmente llamativa la emergencia de *Candida krusei* observada en pacientes neutropénicos sometidos a profilaxis con fluconazol. En los receptores de trasplante de progenitores hematopoyéticos, la profilaxis con fluconazol ha producido un descenso significativo de la incidencia de candidemia (3, 4). La profilaxis con fluconazol se ha asociado con la disminución de *Candida tropicalis* y *C. albicans*, y ha sido el determinante más importante del incremento relativo de *C. krusei* y de *Candida glabrata*. Esta tendencia es más acusada en los pacientes con neoplasias hematológicas que en aquellos con tumores sólidos. Así, en el estudio de la EORTC sobre 249 episodios de candidemia en pacientes con cáncer, *C. albicans* fue el aislamiento más frecuente en pacientes con tumores sólidos (70% del total), pero el menos frecuente en los pacientes hematológicos (36%), que desarrollaron sobre todo infecciones por *Candida* no *albicans* (5). Por otra parte, el uso generalizado de profilaxis con azoles ha alterado el espectro de manifestaciones clínicas de la candidiasis, disminuyendo la incidencia de enfermedad hepatoesplénica y modificando los factores de riesgo de candidemia. En nuestra unidad, tras la introducción de la profilaxis sistemática con fluconazol a dosis bajas (100 mg/día) hubo un notable incremento de especies resistentes, fundamentalmente *C. krusei* (6), pero la tendencia creciente no se ha mantenido en los últimos años (Fig. 1). La disminución de la incidencia de candidemia tras la introducción de la profilaxis con azoles ha sido realmente destacable en los pacientes sometidos a trasplante de progenitores hematopoyéticos (Fig. 2).

En paralelo con el descenso de candidiasis invasoras en pacientes hematológicos se asiste a un incremento espectacular de las infecciones por *Aspergillus* (Fig. 3). Un factor que debe tenerse en cuenta en los receptores de trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos es la introducción de agentes terapéuticos efectivos y el desarrollo de pruebas diagnósticas apropiadas que han reducido la incidencia de la enfermedad por citomegalovirus y, por tanto, la mortalidad por este patógeno, que ha cedido el protagonismo a las infecciones fúngicas invasoras, especialmente a la aspergilosis. Además, el uso de factores de crecimiento hematopoyético ha acortado la duración de la neutropenia, por lo que en el periodo preinjerto la aspergilosis es menos frecuente, excepto en pacientes con infección previa. Por tanto, la profilaxis con fluconazol, a pesar

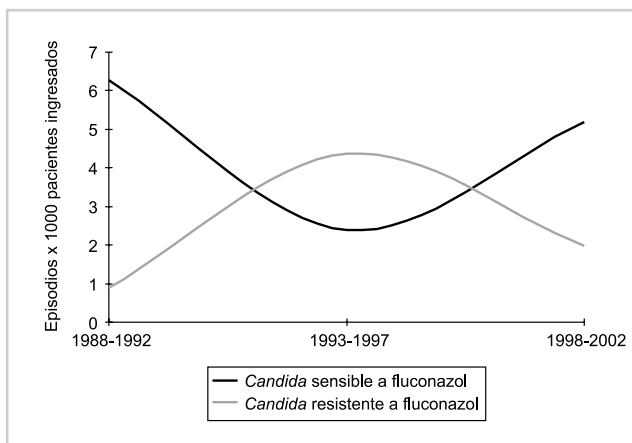


Figura 1. Incidencia de candidemia en pacientes hematológicos (Hospital Universitario La Fe, 1988-2002).

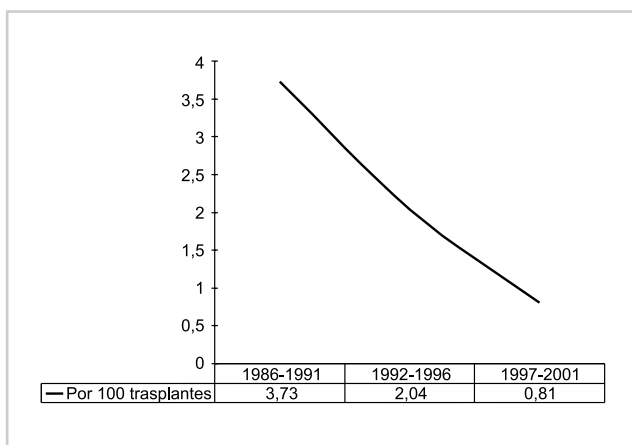


Figura 2. Candidemia en pacientes que han recibido un trasplante de progenitores hematopoyéticos (Hospital Universitario La Fe, 1986-2001).

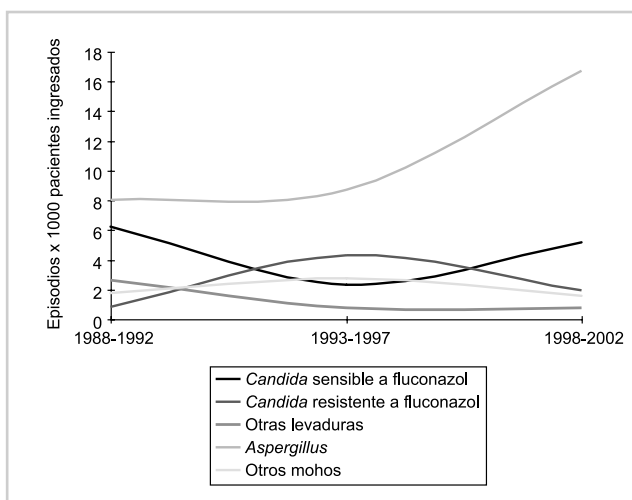


Figura 3. Incidencia de infecciones fúngicas invasoras en pacientes hematológicos (Hospital Universitario La Fe, 1988-2002).

de su limitado espectro de acción, puede ser suficiente y de hecho es la recomendada. Diversos estudios han demostrado que la mayoría de las infecciones por *Aspergillus* en los pacientes que han recibido un trasplante son tardías (7). Existen varias posibilidades de profilaxis en el periodo postinjerto: una opción sería administrar un antifúngico de amplio espectro desde el inicio del acondicionamiento y continuar durante el periodo de mayor riesgo (los primeros tres meses); otra sería pautar la profilaxis al inicio de la enfermedad del injerto contra el huésped aguda y continuarla hasta completar el tratamiento de inmunosupresión; y la tercera sería la administración prolongada de fluconazol, monitorizar la infección por *Aspergillus* mediante la detección de antígeno galactomanano o técnicas de biología molecular y, en caso de positividad, administrar tratamiento anticipado, en una estrategia similar a la que se usa para la infección por citomegalovirus.

Los nuevos triazoles, como el voriconazol, el ravuconazol y el posaconazol, tienen una excelente actividad frente a levaduras resistentes al fluconazol y mohos. La disponibilidad del voriconazol en formulación intravenosa y oral aporta la ventaja de poder realizar tratamiento secuencial, a largo plazo y en régimen ambulatorio. La comparación, en un ensayo clínico multicéntrico, de voriconazol (n = 415) y amfotericina B liposómica (n = 422) para el tratamiento antifúngico empírico de enfermos con neutropenia y fiebre persistente (72% con neoplasias hematológicas) muestra tasas de éxito similares (26% y 31%, respectivamente), pero menos infecciones fúngicas intercurrentes en los enfermos tratados con voriconazol (1,9%) en comparación con los que recibieron amfotericina B (5%), aparte de menor toxicidad relacionada con la infusión y menor nefrotoxicidad. Los resultados de este estudio han sido controvertidos debido a que el grupo de tratamiento con voriconazol no pudo satisfacer el objetivo compuesto principal y predefinido de no inferioridad, en comparación con la amfotericina B liposómica. Sin embargo, la infección fúngica de brecha o intercurrente demostrada fue menor en los tratados con voriconazol (p = 0.02) (8).

El tratamiento de la aspergilosis invasora es el principal reto de la terapia antifúngica actual y está sometido a una revisión continua, ya que en la estrategia terapéutica influyen tanto la disponibilidad de nuevos antifúngicos como los progresos en el diagnóstico precoz mediante la tomografía axial computarizada de alta resolución y la detección de antígeno galactomanano. Dada la alta mortalidad en los pacientes inmunosuprimidos (9), deben tomarse inmediatamente las medidas diagnósticas y recurrir a técnicas invasoras si es necesario. El tratamiento debe iniciarse con un diagnóstico de sospecha, sin necesidad de una prueba defi-

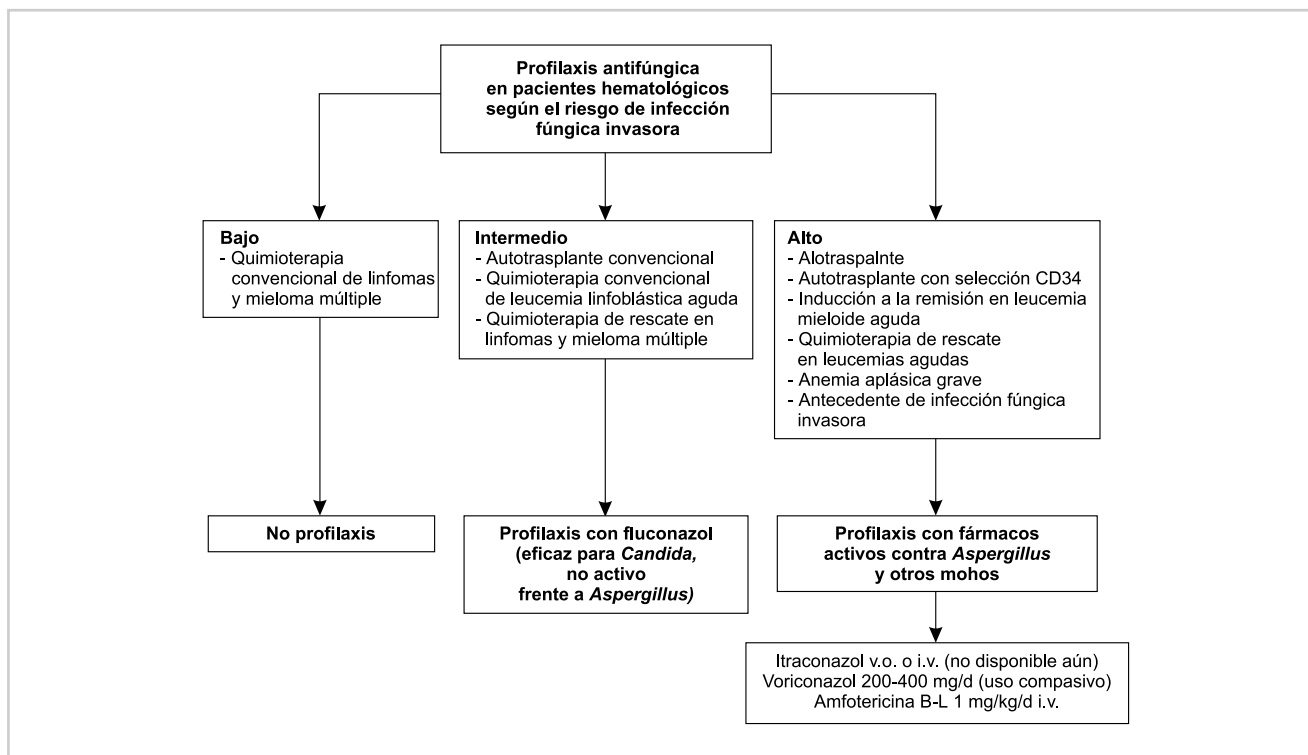


Figura 4. Algoritmo de profilaxis antifúngica adaptada al riesgo de infección fúngica invasora en pacientes hematológicos.

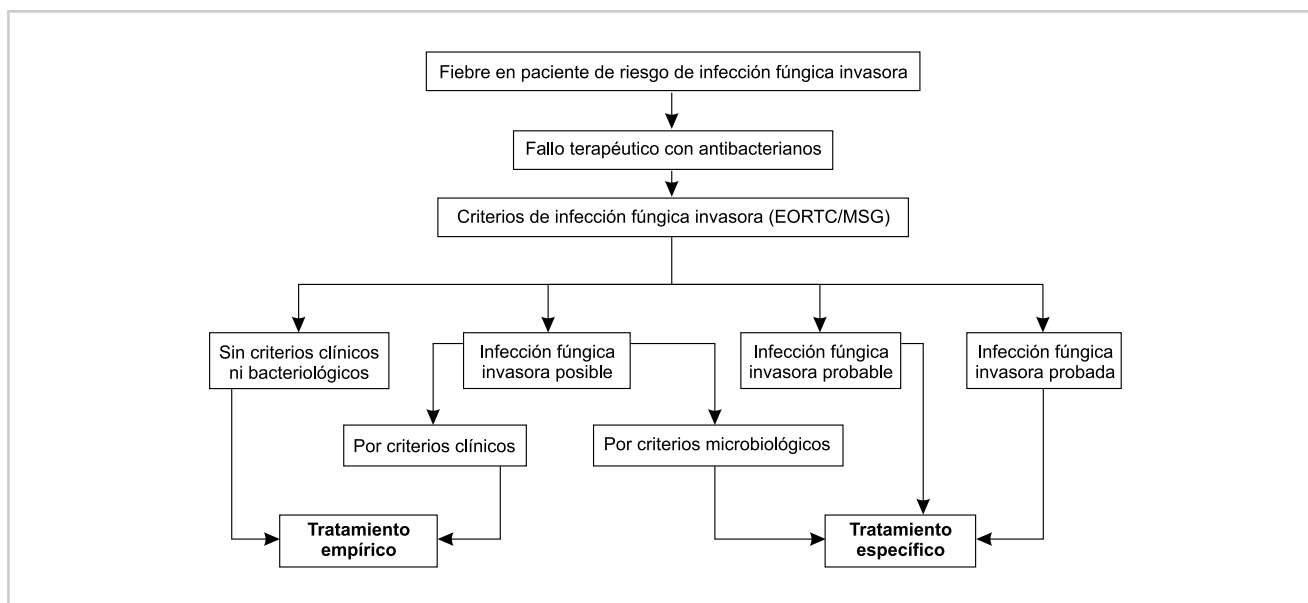


Figura 5. Tratamiento antifúngico en pacientes hematológicos.

nitiva. La experiencia con voriconazol en uso de primera línea ha mostrado mejores resultados en cuanto a tasa de respuesta (53% con voriconazol y 32% con amfotericina B) y de supervivencia (71% para voriconazol frente a 58% para amfotericina B), así como una menor toxicidad que la amfotericina B (10). Como consecuencia de ello se ha producido un cambio en el tratamiento de primera elección de la aspergilosis invasora, aunque deben considerarse los problemas de toxicidad y de interacciones farmacológicas por el metabolismo hepático del voriconazol.

Por otra parte, el uso de voriconazol en tratamiento combinado (con amfotericina B o caspofungina) estaría indicado en casos de lesión pulmonar cavitada o muy extensa, con criterios de sepsis grave o insuficiencia respiratoria, afectación del sistema nervioso central (probabilidad de muerte >90%) o receptores de trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos. Asimismo, existen grandes expectativas con el uso de voriconazol en el tratamiento de las infecciones fúngicas invasoras por patógenos emergentes (11). Por último, los pacientes con leucemia aguda y aspergilosis invasora previa remitidos para trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos o consolidación recibieron voriconazol (400 mg/día) como profilaxis secundaria y ninguno experimentó recidiva o nuevas infecciones fúngicas invasoras (12). No obstante, no hay que olvidar que cualquier profilaxis puede favorecer la emergencia de patógenos resistentes, lo que debe tenerse en cuenta para la elección del tratamiento empírico (13).

En la Fig. 4 se muestra un algoritmo de profilaxis adaptada al riesgo de infecciones fúngicas invasoras en pacientes hematológicos, teniendo en cuenta la epidemiología actual. En la Fig. 5 se esquematiza una aproximación práctica para el uso terapéutico de antifúngicos en pacientes hematológicos.

En resumen, los nuevos azoles constituyen una herramienta terapéutica de primer orden en el tratamiento antifúngico de los pacientes hematológicos. Asimismo, se perfilan como una opción excelente para la profilaxis secundaria y con posibilidad de aplicación en la profilaxis primaria en pacientes seleccionados.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sociedad Española de Quimioterapia y Asociación Española de Hematología y Hemoterapia. *Temas de consenso: Profilaxis y tratamiento de las infecciones fúngicas en el paciente oncohematológico*. Rev Esp Quimioterap 2002; 15: 387-401.
2. Prentice, H.G., Kibbler, C.C., Prentice, A.G. *Towards a targeted, risk-based antifungal strategy in neutropenic patients*. Br J Haematol 2000; 110: 273-284.
3. Kanda, Y., Yamamoto, R., Chizuka, A. y cols. *Prophylactic action of oral fluconazole against fungal infection in neutropenic patients. A meta-analysis of 16 randomized, controlled trials*. Cancer 2000; 89: 1611-1625.
4. McMillan, M.L., Goodman, J.L., DeFor, T.E., Weisdorf, D.J. *Fluconazole to prevent yeast infections in bone marrow transplantation patients: A randomized trial of big versus reduced dose, and determination of the value of maintenance therapy*. Am J Med 2002; 112: 369-379.
5. Viscoli, C., Girmenia, C., Marinus, A. y cols. *Candidemia in cancer patients: A prospective, multicenter surveillance study by the Invasive Fungal Infection Group (IFIG) of the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC)*. Clin Infect Dis 1999; 28: 1071-1079.
6. Jarque, I., Saavedra, S., Martín, G., Pemán, J., Pérez-Bellés, C., Sanz, M.A. *Delay of onset of candidemia and emergence of Candida krusei fungemia in hematological patients receiving prophylactic fluconazole*. Haematologica 2000; 85: 439-441.
7. Marr, K.A., Carter, R.A., Crippa, F., Wald, A., Corey, L. *Epidemiology and outcome of mould infections in hematopoietic stem cell transplant recipients*. Clin Infect Dis 2002; 34: 909-917.
8. 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.
9. Lin, S.J., Schranz, J., Teutsch, S.M. *Aspergillosis case-fatality rate: Systematic review of the literature*. Clin Infect Dis. 2001; 32: 358-366.
10. Herbrecht, R., Denning, D.W., Patterson, T.F. y cols. *Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis*. N Engl J Med 2002; 347: 408-415.
11. 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.
12. Cordonnier, C., Pautas, C., Bastie, J. y cols. *Voriconazole as secondary prophylaxis for leukemic patients with previous invasive fungal diseases and going to a new at-risk phase*. 42nd ICAAC, American Society for Microbiology, Washington 2002; Abstr. M-894.
13. Marty, F.M. *Breakthrough zygomycosis in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients who received voriconazole as prophylaxis or empiric therapy*. 43rd ICAAC, American Society for Microbiology, Washington 2003; Abstr. M-985.

Ponencia

Importancia clínica de los azoles en la terapia antifúngica: tratamiento o profilaxis con los nuevos azoles en hematología

L. Vázquez López

Servicio de Hematología, Hospital Clínico Universitario, Salamanca

INTRODUCCION

En los últimos años ha aumentado de forma considerable el interés por las infecciones fúngicas invasoras en los pacientes oncohematológicos debido fundamentalmente a tres factores: el cambio epidemiológico producido, el desarrollo de nuevos métodos diagnósticos y sobre todo la disponibilidad de los nuevos antifúngicos (1, 2).

Las infecciones continúan siendo la causa más frecuente de morbilidad y mortalidad en los pacientes neutropénicos sometidos a quimioterapia intensiva y trasplante de progenitores hematopoyéticos. Aunque las bacterias son normalmente los patógenos primarios en los pacientes neutropénicos, muchas infecciones bacterianas pueden tratarse con éxito gracias a los fármacos antibacterianos disponibles. Por el contrario, las infecciones fúngicas, a menudo documentadas sólo con la realización de autopsia, están aumentando su frecuencia en los pacientes hematológicos, con una tasa de mortalidad elevada a pesar de la aparición de nuevos fármacos antifúngicos (1-3).

Los patógenos fúngicos predominantes son *Candida* spp. y *Aspergillus* spp.

En muchos casos, la escasa supervivencia puede relacionarse con retrasos en el diagnóstico. Los obstáculos para un rápido diagnóstico de la infección fúngica sistémica incluyen la dificultad en el aislamiento de los hongos mediante cultivo y la imposibilidad de realizar biopsias u otros métodos diagnósticos invasores en los pacientes con trombocitopenia grave u otras alteraciones de la coagulación. Debido a estos problemas, a los pacientes neutropénicos con fiebre persistente se les administra con frecuencia un tratamiento empírico además de la terapia antibacteriana habitual (4).

El aumento de incidencia de las infecciones fúngicas invasoras obedece fundamentalmente a la combinación de varios factores, entre los que destacamos la intensificación de la quimioterapia y el aumento de los trasplantes, además del empleo de nuevos fármacos con potentes efectos inmunosupresores (fludarabina, alemtuzumab), que está ocasionando la aparición de estas infecciones en poblaciones de enfermos en que no eran habituales (por ejemplo pacientes con leucemia linfocítica crónica) (5, 6).

PROFILAXIS DE LA INFECCIÓN FÚNGICA

Las infecciones fúngicas invasoras comparten diversos factores de riesgo, si bien en las distintas infecciones la importancia relativa de cada uno de ellos puede ser diferente, y los principales son la disminución de los granulocitos y la inmunodeficiencia celular T (7-9).

Tabla 1. Tipos de tratamiento antifúngico.

Denominación	Objetivo
Profilaxis	Prevenir la adquisición de la infección
Tratamiento precoz	Administrar fármacos para evitar la infección o en fases precoces de ésta
Terapia anticipada	Prevenir la aparición de la enfermedad en los pacientes que ya están infectados
Tratamiento empírico	Tratar a los pacientes con sospecha clínica de enfermedad
Tratamiento dirigido	Administrar fármacos sólo cuando existe diagnóstico de certeza

desarrollar infecciones fúngicas invasoras. Por lo tanto, parece claro que una mejoría sustancial de los resultados de la terapia antifúngica en el tratamiento de las infecciones fúngicas invasoras pasará no sólo por la disponibilidad y utilización de los nuevos fármacos antifúngicos, sino también por la posibilidad de administrarlos para prevenir la infección o, al menos, cuando ésta se encuentra en fase precoz (1, 2).

Los antifúngicos, como el resto de los fármacos antimicrobianos, se pueden administrar siguiendo objetivos diferentes y en distintos momentos del seguimiento de los pacientes (profilaxis, terapia precoz y anticipada, y tratamiento antifúngico precoz y dirigido) (11, 12) (Tabla 1).

Los fármacos se utilizan para prevenir la infección fúngica y se administran a una determinada población durante un periodo definido de tiempo, en el cual se considera que el riesgo de padecer una infección fúngica invasora es elevado (1, 12). Esta población puede ser muy amplia o, por el contrario, restringirse donde los estudios epidemiológicos hayan demostrado una incidencia particularmente elevada de estas infecciones (11).

Para que la profilaxis sea eficiente (coste-efectiva) es necesario que la infección fúngica invasora sea frecuente en la población en la cual se va a aplicar y que se disponga de fármacos escasamente tóxicos, que puedan ser administrados por vía oral y con un amplio espectro de actividad que cubra la mayoría de las especies de hongos que la causan (11).

Por otro lado, la administración de un fármaco antimicrobiano a un número importante de pacientes comporta un riesgo, al menos teórico, de seleccionar o promover patógenos resistentes.

Al valorar cada uno de los azoles disponibles, las favorables características farmacocinéticas y la escasez de efectos adversos del fluconazol lo han convertido, a lo largo de la década de 1990, en el fármaco más utilizado en la profilaxis. De este modo, y según los resultados del último metaanálisis, existen sólidas pruebas de que la administración profiláctica de fluconazol a dosis de 400 mg al día reduce la infección por *Candida* en los receptores de un trasplante de progenitores hematopoyéticos. Más aún, con este régimen profiláctico algún estudio ha documentado también una reducción en la mortalidad atribuible a las infecciones fúngicas invasoras y en la incidencia de enfermedad del injerto contra el huésped (5, 7).

Un inconveniente de la profilaxis con fluconazol es que este fármaco, aparte de carecer de actividad frente a *Aspergillus*, es ineficaz frente a diversas especies de *Candida*. Algunos autores han puesto de manifiesto la aparición de fungemias por dichas levaduras en pacientes que recibían fluconazol profiláctico (7).

La práctica totalidad de los estudios publicados con fluconazol profiláctico coinciden en asegurar su escasa toxicidad, lo que supone que menos del 5% de los pacientes abandonen el tratamiento por la aparición de efectos adversos (9).

El itraconazol es un antifúngico que sólo recientemente ha estado disponible para su utilización en forma de suspensión por vía oral, asegurando así una buena farmacocinética que era imposible de conseguir con la presentación en cápsulas. Su espectro de actividad es más amplio que el del fluconazol e incluye *Aspergillus* y algunas especies de *Candida* resistentes a éste. Utilizando itraconazol en suspensión oral a una dosis de 2,5 mg/kg/12 horas, Menichetti y cols. (3) demostraron una reducción de la incidencia de candidemia sin encontrar ningún efecto significativo sobre la incidencia de infección por hongos filamentosos. Hace poco se ha publicado un estudio aleatorizado que compara la eficacia de itraconazol y fluconazol en la prevención de las infecciones fúngicas invasoras en los pacientes sometidos a trasplante alogénico, siendo más eficaz el itraconazol en la profilaxis, pero con más efectos adversos, fundamentalmente gastrointestinales. Después de valorar la eficacia y la seguridad, en estos estudios (3) destaca un inconveniente importante de la solución oral de itraconazol, que es su mala tolerabilidad, lo que justifica que alrededor de un 20% de los pacientes abandonen la medicación.

La frecuencia de las infecciones fúngicas invasoras varía considerablemente según la enfermedad de base y el tratamiento aplicado. De acuerdo con estudios necrópsicos, su incidencia es del 40% en el trasplante de progenitores hematopoyéticos, del 25% en las leucemias, del 10% en los linfomas y del 2,5% en los tumores sólidos. Ello indica la distinta incidencia de los principales factores de riesgo en estas poblaciones, en especial la neutropenia, la inmunosupresión y la rotura de barreras mucosas (10).

Entre los pacientes hematológicos, aquellos con leucemia aguda y trasplante de progenitores hematopoyéticos son los que tienen mayor riesgo de infecciones fúngicas invasoras. Si el receptor del trasplante en particular presenta además enfermedad del injerto contra el huésped, con necesidad de esteroides, es el que mayor riesgo tiene de

Tabla 2. Profilaxis antifúngica y criterios de riesgo en pacientes hematológicos.

- Iniciar profilaxis con itraconazol en suspensión oral en presencia de dos de los tres criterios siguientes:
 - Neutropenia grave con duración de al menos dos semanas
 - Tratamiento prolongado con corticosteroides (>20 mg/día de prednisona)
 - Enfermedad del injerto contra el huésped aguda o crónica extensa
- +
- Estancia del paciente en habitación sin aire filtrado
- Realizar profilaxis secundaria con voriconazol ante un nuevo episodio de neutropenia en un paciente con antecedentes de aspergilosis aparentemente curada.
- Instaurar tratamiento anticipado con voriconazol en caso de detección de antígeno galactomanano o técnicas de PCR en un paciente asintomático o con fiebre sin causa aparente.

En resumen, en hematología, la profilaxis debe realizarse en pacientes de alto riesgo (Tabla 2), iniciándola con un antifúngico que tenga cobertura frente a *Candida* y *Aspergillus*, como el itraconazol en suspensión oral.

En los casos en que el paciente presente intolerancia gastrointestinal y mucositis que pueda afectar a la absorción del itraconazol se puede plantear la posibilidad de utilizar voriconazol profiláctico.

En los pacientes de alto riesgo, y en aquellos centros donde se estén realizando pruebas de diagnóstico precoz (galactomanano, reacción en cadena de la polimerasa, tomografía computarizada de alta resolución) y éstas resulten positivas, se puede comenzar una “terapia anticipada” con voriconazol.

En cuanto a los nuevos azoles disponibles, el voriconazol es un fármaco que comparte características farmacocinéticas y actividad antifúngica tanto con el fluconazol como con el itraconazol. Es activo frente a *Candida*, incluidas las resistentes al fluconazol, y frente a hongos filamentosos. El voriconazol tiene una biodisponibilidad oral excelente, casi igual que la vía intravenosa. Se metaboliza en el hígado por vía del citocromo P-450 y sus metabolitos carecen de actividad antifúngica.

Aún se dispone de muy poca información sobre la efectividad del voriconazol como agente profiláctico, pero dada su eficacia en el tratamiento de las infecciones fúngicas invasoras es posible que también sea eficaz en la profilaxis. Tan sólo disponemos de una comunicación en el ICAAC 2002, donde se demuestra que como profilaxis secundaria en los pacientes con una enfermedad hematológica e infección fúngica invasora previa, a los cuales se administró voriconazol en los periodos posteriores de neutropenia por tratamiento quimioterápico, no existen prácticamente recidivas de la infección (15).

BIBLIOGRAFÍA

1. Richardson, M.D., Kokki, M.H. *Diagnosis and prevention of fungal infection in the immunocompromized patient*. Blood Rev 1998; 12: 241-254.
2. Vázquez López, M.L. *The prevention and treatment of fungal infections in the neutropenic patient*. Rev Clin Esp 1997; 197 (Suppl. 1): 29-34.
3. Menichetti, F., Del Favero, A., Martino, P. y cols. *Itraconazole oral solution as prophylaxis for fungal infections in neutropenic patients with hematologic malignancies: A randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter trial*. GIMEMA Infection Program. Gruppo Italiano Malattie Ematologiche dell' Adulto. Clin Infect Dis 1999; 28: 250-255.
4. Kern, W.V., Beyer, J., Bohme, A. y cols. *Prophylaxis of infection in neutropenic patients. Guidelines of the working party on infections in hematology and oncology*. Dtsch Med Wochenschr 2000; 125: 1582-1588.
5. Cornely, A.O., Ullmann, A.J., Karthaus, M. *Evidence-based assessment of primary antifungal prophylaxis in patients with hematologic malignancies*. Blood 2003; 101: 3365-3372.
6. Slavin, M.A., Osborne, B., Adams, R. y cols. *Efficacy and safety of fluconazole prophylaxis for fungal infections after marrow transplantation – A prospective, randomized, double-blind study*. J Infect Dis 1995; 171: 1545-1552.
7. Goodman, J.L., Winston, D.J., Greenfield, R.A. y cols. *A controlled trial of fluconazole to prevent fungal infections in patients undergoing bone marrow transplantation*. N Engl J Med 1992; 326: 845-851.
8. Marr, K.A., Seidel, K., Slavin, M.A. y cols. *Prolonged fluconazole prophylaxis is associated with persistent protection against candidiasis-related death in allogeneic marrow transplant recipients: Long-term follow-up of a randomised, placebo-controlled trial*. Blood 2000; 96: 2055-2061.
9. Marr, K.A., Crippa, F., Leisenring, W. y cols. *Itraconazole versus fluconazole for prevention of fungal infections in allogeneic stem cell transplant patients*. Blood 2003; 103: 15.27 – 15.33.
10. Mossad, S.B., Avery, R.K., Bolwell, B.J. *Importance of antifungal prophylaxis in patients who received a nonmyeloablative allogeneic PBSC transplant*. Clin Infect Dis 2003; 36: 1503-1504.
11. Engelhart, S., Hanfland, J., Glasmacher, A., Krizek, L., Schmidt-Wolf, I.G., Exner, M. *Impact of portable air filtration units on exposure of haematology-oncology patients to airborne Aspergillus fumigatus spores under field conditions*. J Hosp Infect 2003; 54: 300-304.
12. Winston, D.J., Maziarz, R.T., Chandrasekar, P.H. y cols. *Intravenous and oral itraconazole versus intravenous and oral fluconazole for long-term antifungal prophylaxis in allogeneic hematopoietic stem-cell transplant recipients. A multicenter, randomized trial*. Ann Intern Med 2003; 138: 705-713.
13. Huijgens, P.C., Simoons-Smit, A.M., van Loenen, A.C. y cols. *Fluconazole versus itraconazole for the prevention of fungal infections in haematology*. J Clin Pathol 1999; 52: 376-380.
14. Bennett, J.E., Powers, J., Walsh, T. y cols. *Forum report: Issues in clinical trials of empirical antifungal therapy in treating febrile neutropenic patients*. Clin Infect Dis 2003; 36 (Suppl. 3): S117-S122.
15. Cordonnier, C., Pautas, C., Bastie, J. y cols. *Voriconazole as secondary prophylaxis for leukemic patients with previous invasive fungal diseases and going to a new at risk phase*. 42nd ICAAC, San Diego, CA, USA 2002; M-894.

Ponencia

Prevención de las infecciones fúngicas de origen endógeno

M. Rovira y E. Carreras

Sección de Trasplante Hematopoyético, Servicio de Hematología, Institut Clínic de Malalties Hemato-Oncològiques, Hospital Clínic, IDIBAPS, Universitat de Barcelona, Barcelona

INTRODUCCIÓN

Las infecciones son la principal causa de muerte en los pacientes afectos de hemopatías malignas y en aquéllos con enfermedades que cursan con neutropenia prolongada (1). La disponibilidad de antibióticos cada vez más efectivos y con un espectro de acción más amplio, y su empleo empírico precoz en el tratamiento de los episodios febriles, ha reducido notablemente la morbilidad y la mortalidad por las infecciones bacterianas (2). De forma similar, la disponibilidad de métodos de diagnóstico precoz y la eficacia de los actuales antivirales ha reducido a su vez la morbimortalidad debida a infecciones por virus del grupo herpes (3). Por el contrario, la dificultad en establecer un diagnóstico precoz y la toxicidad y limitada eficacia de los antifúngicos de que disponíamos hasta ahora, han hecho que las infecciones fúngicas invasoras se hayan convertido en una de las principales complicaciones de estos pacientes. De hecho, las infecciones fúngicas invasoras son la primera causa de muerte infecciosa en los pacientes sometidos a un trasplante de progenitores hematopoyéticos. Además, diversos estudios han demostrado que, a lo largo de los últimos años, la incidencia y la mortalidad de las infecciones fúngicas invasoras, en especial las producidas por *Aspergillus* spp. y otros hongos filamentosos, han continuado aumentando paulatinamente (4, 5). En este contexto es obligada la adopción de todas aquellas medidas preventivas de probada eficacia que permitan reducir la incidencia de estas infecciones.

Las infecciones fúngicas invasoras en los pacientes con hemopatías se deben a la alteración de uno o más de los mecanismos de defensa habituales del organismo, como son la rotura de las barreras anatómicas del organismo (aparato digestivo, piel y macrófagos alveolares), una inadecuada capacidad de fagocitosis y una alteración de la inmunidad celular y humoral. Dichos mecanismos se alteran debido a la acción de la quimioterapia, la radioterapia, la existencia de la enfermedad del injerto contra el huésped en el caso del trasplante de progenitores hematopoyéticos, la colocación de catéteres venosos centrales, la administración de esteroides y la neutropenia. La frecuente asociación de varios factores en un mismo paciente explica la elevada incidencia de infecciones fúngicas en este grupo de enfermos.

La mayoría de las infecciones fúngicas invasoras en estos pacientes son producidas por *Candida* spp. y *Aspergillus* spp. Es de destacar que en los últimos años se ha asistido a un incremento de infecciones por otros hongos hialinos (*Fusarium*, *Scedosporium*), dematiáceos (*Alternaria*, *Bipolaris*), mucorales y levaduriformes (*Cryptococcus*, *Trichosporon*). *Candida* spp. coloniza de forma habitual la piel y las mucosas, por lo que suele producir infecciones de origen endógeno. Por el con-

trario, *Aspergillus* spp. y el resto de hongos filamentosos son ubicuos en la naturaleza, por lo que producen infecciones de origen exógeno, siendo la inhalación la vía habitual de adquisición (6).

Una vez conocidas las vías de adquisición, endógena o exógena, las medidas profilácticas deben basarse, por un lado, en eliminar los agentes adquiridos o colonizantes antes de que produzcan infección (prevención de origen endógeno), y por otro en evitar la adquisición de nuevos agentes (prevención de las infecciones de origen exógeno). Esta última vía de adquisición, la exógena, se previene evitando la exposición o bien mediante el aislamiento ambiental.

PREVENCIÓN DE LAS INFECCIONES DE ORIGEN ENDÓGENO

La prevención de las infecciones de origen endógeno es lo que se denomina descontaminación o quimioprofilaxis. Su fundamento es que el aparato digestivo es la principal puerta de entrada de las infecciones por *Candida* spp., debido a la alteración de las barreras mucosas durante las fases de neutropenia o de enfermedad del injerto contra el huésped intestinal. Por tanto, la eliminación de la flora que habitualmente coloniza el intestino sería un factor fundamental de la profilaxis antifúngica en estos pacientes. A lo largo de los años, dicha descontaminación se intentó lograr con diversos agentes, entre ellos soluciones de amfotericina B, nistatina y determinados azoles, como el clotrimazol y el ketoconazol (7-9), pero todos fracasaron por diversos motivos (mala tolerabilidad, biodisponibilidad dudosa, no reducción de las infecciones fúngicas invasoras). Fue necesaria la introducción del fluconazol para poder lograr los primeros resultados beneficiosos. Dicho azol se ha mostrado claramente eficaz en la profilaxis de las infecciones por *Candida* spp. (10, 11), a pesar de no ser efectivo frente a algunas especies, como *Candida glabrata* o *Candida krusei*, e interferir con los sistemas enzimáticos hepáticos dependientes del citocromo P-450. Sin embargo, aunque su eficacia está probada, quedan cuestiones por resolver. En primer lugar, un tema a debatir es si la profilaxis con fluconazol debe realizarse de forma universal en todo paciente con hemopatía maligna o bien únicamente en aquellos de alto riesgo. Una aproximación razonable es, de acuerdo con la extensa literatura, administrar fluconazol sólo en el subgrupo de pacientes en que la incidencia esperable de infecciones fúngicas invasoras sin profilaxis antifúngica sea superior al 15%. Es en este subgrupo donde está demostrado que el fluconazol reduce la incidencia de infecciones profundas, el empleo empírico de amfotericina B y la mortalidad atribuible a infección fúngica. Otra observación interesante es que en los receptores de un trasplante de progenitores hematopoyéticos (tanto autólogo como alogénico) el empleo de fluconazol hasta el día +75 postrasplante reduce la incidencia de infecciones por *Candida* spp., la mortalidad por este agente a corto y largo plazo, la incidencia de enfermedad del injerto contra el huésped intestinal grave y, en conjunto, aumenta de forma significativa la supervivencia de los pacientes que han recibido profilaxis con fluconazol (12). Un segundo tema a debate es la dosis a administrar como profilaxis. De hecho, la habitualmente utilizada es la de 400 mg/día, establecida de acuerdo con los estudios iniciales, que distribuyeron a los pacientes de forma aleatoria para recibir fluconazol a estas dosis o placebo, demostrándose su eficacia (11, 12). Es de señalar que dosis menores de fluconazol (50-200 mg/día) también parecen ser efectivas (13, 14), pero hay menos experiencia con su empleo y no se recomiendan en pacientes de alto riesgo.

Como resumen, hoy día debe recomendarse el empleo de fluconazol profiláctico en los receptores de un trasplante de progenitores hematopoyéticos alogénico o autólogo en el que sea previsible una larga neutropenia, hayan presentado una intensa mucositis o hayan recibido recientemente análogos de las purinas (15). Aunque no está incluida en las recomendaciones del CDC, parece lógico hacer extensible esta medida a los pacientes con un riesgo elevado de desarrollar esta complicación, como por ejemplo los afectos de una leucemia mieloblástica aguda durante la fase de inducción a la remisión con quimioterapia.

Dado que el fluconazol es ineficaz para la prevención de infecciones por hongos filamentosos, en especial por *Aspergillus* spp., se han realizado diversos estudios para valorar la eficacia del itraconazol (en cápsulas o en solución) frente a placebo (16, 17), amfotericina B oral (18) y fluconazol (19, 20). Según los resultados, el itraconazol parece efectivo para reducir la incidencia de infecciones fúngicas invasoras, aunque no está claro que ello tenga impacto sobre la supervivencia (21). Es necesario administrarlo en solución oral (2,5 mg/kg cada 8-12 horas), no en cápsulas, dado que su efectividad se correlaciona con las concentraciones plasmáticas, y se recomienda una dosis de carga para alcanzar concentraciones óptimas de forma rápida. Lamentablemente, dichas dosis son mal toleradas y un número considerable de pacientes se ven forzados a abandonar el tratamiento. Por todo ello, a pesar de que aún no se han publicado recomendaciones al respecto, parece razonable ofrecer esta modalidad de profilaxis a los pacientes con un elevado riesgo de presentar infecciones por

Aspergillus spp., recordando que su administración deberá mantenerse hasta que se haya recuperado la fase de inmunodepresión. Recientemente se ha publicado un interesante estudio aleatorizado que comparaba itraconazol por vía intravenosa u oral con fluconazol por vía intravenosa u oral como profilaxis en pacientes sometidos a un trasplante de progenitores hematopoyéticos alogénico (22). En la rama de pacientes que recibieron itraconazol hubo, de forma significativa, menos infecciones fúngicas probadas; sin embargo, no se hallaron diferencias en la mortalidad entre los dos grupos, aunque en el de itraconazol hubo menos mortalidad relacionada con infección fúngica.

Dadas las dificultades para el cumplimiento de una profilaxis de este tipo, algunos autores opinan que en estos pacientes se debería hacer un esfuerzo por realizar un diagnóstico precoz y una terapia anticipada (23).

En el momento actual disponemos ya de un nuevo azol, el voriconazol, y en un futuro próximo es posible que contemos en la práctica clínica habitual con otros, como el posaconazol y el ravuconazol (24). Hay muy poca información sobre el papel profiláctico de estos agentes, pero dado el conocimiento de la efectividad del voriconazol en el tratamiento de la aspergilosis invasora (25) es muy posible que sean útiles también en su profilaxis. Sólo se dispone de resultados preliminares de un estudio comparativo entre caspofungina e itraconazol (26), y se están comparando, entre otros, voriconazol con fluconazol y posaconazol con fluconazol o itraconazol.

BIBLIOGRAFÍA

1. Winston, D.J. *Infections in bone marrow transplant recipients*. En: Mandell, G.L., Bennett, J.E., Dolin, R. (Eds.). Principles and Practices of Infectious Diseases, 4th ed. Churchill Livingstone, New York 1995; 2717-2722.
2. Viscoli, C. *Management of infection in cancer patients. Studies of the EORTC International Antimicrobial Therapy Group (IATG)*. Eur J Cancer 2002; 38 (Suppl. 4): S82-S87.
3. Chou, S. *Cytomegalovirus infection*. Curr Opin Infect Dis 1992; 5: 427-432.
4. Lin, S.J., Schranz, J., Teutsch, S.M. *Aspergillosis case-fatality rate: Systematic review of the literature*. Clin Infect Dis 2001; 32: 358-366.
5. Marr, K.A., Carter, R.A., Crippa, F., Wald, A., Corey, L. *Epidemiology and outcome of mould infections in hematopoietic stem cell transplant recipients*. Clin Infect Dis 2002; 34: 909-917.
6. Garner, J.S. *Guideline for isolation precautions in hospitals. Part I. Evolution of isolation practices, Hospital Infection Control Practices Advisory Committee*. Am J Infect Control 1996; 24: 24-31.
7. Hann, I.M., Corringham, R., Keaney, M. y cols. *Ketoconazole versus nystatin plus amphotericin B for fungal prophylaxis in severely immunocompromised patients*. Lancet 1982; i: 826-829.
8. Owens, M., Nightingale, C., Schweitzer, R., Schauer, P., Dekker, P., Quintiliani, R. *Prophylaxis of oral candidiasis with clotrimazole troches*. Arch Intern Med 1984; 144: 290-223.
9. Donnelly, P.J., Starke, J.D., Galton, A.G., Catovsky, D., Goldman, J.M., Darrell, J.H. *Oral ketoconazole and amphotericin B for the prevention of yeast colonization in patients with acute leukemia*. J Hosp Infect 1984; 5: 83-91.
10. Kanda, Y., Yamamoto, R., Chizuka, A. y cols. *Prophylactic action of oral fluconazole against fungal infection in neutropenic patients. A meta-analysis of 16 randomized, controlled trials*. Cancer 2000; 89: 1611-1625.
11. Goodman, J.L., Winston, D.J., Greenfield, R.A. y cols. *A controlled trial of fluconazole to prevent fungal infections in patients undergoing bone marrow transplantation*. N Engl J Med 1992; 326: 845-851.
12. Marr, K.A., Seidel, K., Slavin, M.A. y cols. *Prolonged fluconazole prophylaxis is associated with persistent protection against candidiasis-related death in allogeneic marrow transplant recipients: Long-term follow-up of a randomized, placebo-controlled trial*. Blood 2000; 96: 2055-2061.
13. Arellano-Rodrigo, E., Rovira, M., Puig de la Bellacasa, J. y cols. *Low-dose (50 mg/day) fluconazole prevents invasive candidiasis in allogeneic-HCT*. Bone Marrow Transplant 2002; 29 (Suppl. 2): S245.
14. MacMillan, M.L., Goodman, J.L., DeFor, T.E., Weisdorf, D.J. *Fluconazole to prevent yeast infections in bone marrow transplantation patients: A randomized trial of high versus reduced dose and determination of the value of maintenance therapy*. Am J Med 2002; 112: 369-379.
15. *Guidelines for preventing opportunistic infections among hematopoietic stem cell transplant recipients*. Biol Blood Marrow Transplant 2000; 6: 659-713, 715, 717-727, 729-733.
16. Menichetti, F., Del Favero, A., Martino, P. y cols. *Itraconazole oral solution as prophylaxis for fungal infections in neutropenic patients with hematologic malignancies: A randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter trial*. Clin Infect Dis 1999; 28: 250-255.
17. Nucci, M., Biasoli, I., Akiti, T. y cols. *A double-blind, randomized, placebo controlled trial of itraconazole capsules as antifungal prophylaxis for neutropenic patients*. Clin Infect Dis 2000; 30: 300-305.
18. Harousseau, J.L., Dekker, A.W., Stamatoullas-Bastard, A. y cols. *Itraconazole oral solution for primary prophylaxis of fungal infections in patients with hematological malignancy and profound neutropenia: A randomized, double-blind, double-placebo, multicenter trial comparing itraconazole and amphotericin B*. Antimicrob Agents Chemother 2000; 44: 1887-1893.
19. Morgenstern, G.R., Prentice, A.G., Prentice, H.G., Ropner, J.E., Schey, S.A., Warnock, D.W. *A randomized controlled trial of itraconazole versus fluconazole for the prevention of fungal infections in patients with hematological malignancies*. UK Multicentre Antifungal Prophylaxis Study Group. Br J Haematol 1999; 105: 901-911.

20. Marr, K.A., Crippa, F., Leisenring, W. y cols. *Itraconazole vs. fluconazole for antifungal prophylaxis in allogeneic HSCT recipients: Results of a randomized trial*. Blood 2002; 100: 215.
21. Glasmacher, A., Hahn, C., Molitor, E., Marklein, G., Schmidt-Wolf, I. *Itraconazole for antifungal prophylaxis in neutropenic patients: A meta-analysis of 2181 patients*. 41 ICACC, American Society for Microbiology, Washington 2001; 378.
22. Winston, D.W., Maziarz, R.T., Chandrasekar, P.H. y cols. *Intravenous and oral itraconazole versus intravenous and oral fluconazole for long-term antifungal prophylaxis in allogeneic hematopoietic stem-cell transplant recipients*. Ann Intern Med 2003; 138: 705-713.
23. Wingard, J.R. *Antifungal chemoprophylaxis after blood and marrow transplantation*. Clin Infect Dis 2002; 34: 1386-1390.
24. Sheehan, D.J., Hitchcock, C.A., Sibley, C.M. *Current and emerging azole antifungal agents*. Clin Microbiol Rev 1999; 12: 40-79.
25. Herbrecht, R., Denning, D.W., Patterson, T.F. y cols. *Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis*. N Engl J Med 2002; 347: 408-415.
26. Mattiuzzi, G.N., Riehl, T.D., Pierce, S.R. y cols. *Intravenous itraconazole versus caspofungin for prophylaxis of invasive fungal infections in patients with acute myelogenous leukemia and myelodysplastic syndrome undergoing induction chemotherapy*. Blood 2002; 100: 332.

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.