

Situación actual de las infecciones fúngicas invasivas. Las nuevas técnicas diagnósticas y los nuevos antifúngicos

Mercedes Gurguí^a y Manuel Cuenca-Estrella^b

^aUnidad de Enfermedades Infecciosas. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona. España.

^bServicio de Micología. Centro Nacional de Microbiología. Instituto de Salud Carlos III. Madrid. España.

En los últimos años, los grandes avances de la medicina en el tratamiento de los pacientes trasplantados, con enfermedades hematooncológicas o ingresados en la UCI, se han acompañado de un aumento de las infecciones fúngicas clásicas y de la emergencia de algunas poco habituales. A pesar de la aparición de nuevas técnicas de diagnóstico, como la de galactomanano, y de la disponibilidad de nuevos antifúngicos, estas infecciones oportunistas siguen siendo difíciles de diagnosticar, alargan la estancia hospitalaria, aumentan el coste y todavía tienen una mortalidad elevada. En este capítulo se incluye una breve revisión sobre la epidemiología, los avances diagnósticos y los nuevos antifúngicos que han aparecido en los últimos años.

Palabras clave: Candidiasis invasivas. Aspergilosis invasivas. Detección de galactomanano. Detección de beta-D-glucano.

Current status of invasive fungal infections. New diagnostic techniques and antifungal agents

In the last few years, major advances in the treatment of transplant recipients, with hemato-oncological diseases or admitted to the intensive care unit, has been accompanied by an increase in classical fungal infections and by the emergence of uncommon fungal infections. Despite the development of new diagnostic techniques such as galactomannan detection and the availability of new antifungal agents, these opportunistic infections continue to pose a diagnostic challenge, prolong length of hospital stay, and increase costs. In addition, mortality from these infections is high. The present chapter provides a brief review of the epidemiology of these infections, diagnostic advances, and the new antifungal agents that have been developed in the last few years.

Key words: Invasive candidiasis. Invasive aspergillosis. Galactomannan detection. Beta D glucan assay.

Situación actual de las infecciones fúngicas invasivas

La estratificación de los pacientes según el mayor o el menor riesgo de presentar una infección fúngica invasiva (IFI) y el uso de diversas estrategias terapéuticas (tratamientos profilácticos, empíricos, anticipados o dirigidos) se ha acompañado de cambios significativos en la epidemiología de las infecciones fúngicas y de un mejor pronóstico y supervivencia^{1,2}.

Tradicionalmente, los agentes etiológicos más frecuentes eran las levaduras, particularmente *Candida albicans*. Pero en los últimos años, coincidiendo con la mayor utilización de antifúngicos empíricos, y en especial fluconazol, se ha visto un descenso de las infecciones por *Candida* a favor de un incremento de las infecciones por hongos filamentosos u otros hongos resistentes a este azol.

Los pacientes de mayor riesgo para presentar infecciones fúngicas sistémicas son los pacientes con trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH), los pacientes neutropénicos con leucemia tratados con quimioterapia intensiva, los trasplantados de órgano sólido (TOS), los ingresados en las unidades de cuidados intensivos (UCI), los prematuros ingresados en unidades de neonatología o UCI pediátricas, los pacientes con sida y los tratados con corticoides de forma crónica.

Infecciones por *Candida* spp.

Clásicamente, las candidiasis sistémicas eran infecciones que se diagnosticaban en pacientes neutropénicos o trasplantados, pero en la actualidad se diagnostican principalmente en pacientes ingresados en UCI³⁻⁵ con catéteres, antibióticos de amplio espectro, cirugías previas, nutrición parenteral, hemodiálisis, estancias prolongadas o con una puntuación elevada del APACHE (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation).

La candidemia es la forma de presentación más frecuente. Según datos del estudio SCOPE (Surveillance and Control of Pathogens of Epidemiological Importance) *Candida* sp. es el microorganismo que se aísla en cuarto lugar en sangre de los pacientes ingresados en los hospitales americanos⁶ con una incidencia global de 4,6 casos/10.000 ingresos. En ese estudio, que incluye 24.179 bacteriemias o fungemias nosocomiales en 49 hospitales durante un período de 7 años, *Candida* spp. representó el 9% de todas las infecciones (el 10% en los pacientes ingresados en la UCI) con una mortalidad cruda del 40% (el 47% en los pacientes de la UCI). En nuestro país diversos estudios destacan el incremento y la importancia de las candidiasis. Almirante et al⁷, en un estudio reciente de vigilancia po-

Correspondencia: Dra. M. Gurguí.
Unidad de Enfermedades Infecciosas. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau.
Sant Antoni M. Claret, 167. 08025 Barcelona. España.
Correo electrónico: mgurgui@santpau.es

blacional efectuado en el área de Barcelona, describen una incidencia anual de 4,3 casos/100.000 habitantes o de 5,3 casos/10.000 altas hospitalarias. El 11% de las infecciones fueron extrahospitalarias y el 89% se relacionó con un catéter venoso central. La mortalidad global fue del 44% y las especies aisladas fueron *C. albicans* (51%), seguida de *C. parapsilosis* (23%), *C. tropicalis* (10%), *C. glabrata* (8%) y *C. krusei* (4%). Estudios americanos⁸ muestran datos similares con una incidencia anual de la candidemia de 2,8-10 casos/100.000 habitantes y una mortalidad estable desde 1997. El Estudio Nacional de Vigilancia de la Infección Nosocomial en UCI (ENVIN-UCI) demuestra que aproximadamente el 6% de los microorganismos aislados son levaduras y el estudio EPCAN, que evaluó prospectivamente a 1.765 pacientes ingresados durante más de 7 días en 73 UCI españolas, mostró que la mitad de los pacientes estaban colonizados por hongos y que el 6% presentaba una infección probada. El 94% de los hongos aislados fueron *Candida* spp. y de ellos, más del 70%, *C. albicans*⁹.

En la última década, en pacientes tratados previamente con fluconazol se ha visto una tendencia al incremento de las infecciones por especies de *Candida* más resistentes, como *C. glabrata* o *C. krusei*. Sin embargo, en un estudio reciente, que incluyó a 245 pacientes con candidemia (el 60% ingresados en la UCI), la exposición previa a fluconazol no fue una variable asociada al aislamiento de *Candida* diferente de *albicans*¹⁰.

Otras levaduras emergentes

En los últimos años, se ha detectado un incremento de otras infecciones diseminadas graves con una clínica similar a la candidiasis causadas por levaduras emergentes como *Trichosporon* spp., *Dipodascus capitatus*, *Malassezia* spp. y *Rhodotorula* spp. Los factores predisponentes son similares a los de la candidiasis e incluyen la neutropenia, la utilización de catéteres y los tratamientos con corticoides¹. A pesar de que en general la incidencia de estas infecciones sigue siendo baja, su importancia radica en la dificultad de su tratamiento y en su elevada tasa de mortalidad.

La incidencia de la criptococosis en los pacientes con sida ha disminuido considerablemente en los últimos años. En los trasplantados es una infección tardía y poco frecuente (el 3% de todas las micosis invasivas), pero que se asocia con una mortalidad del 40%¹¹.

Aspergilosis invasiva (AI)

Los hongos filamentosos causan menos infecciones que *Candida* sp., pero éstas son más graves y con una mayor mortalidad^{1,2,12}. Se ha descrito epidemias nosocomiales de aspergilosis relacionadas con obras de demolición o construcción cerca o en los propios hospitales. Los patógenos que se aíslan con más frecuencia son *Aspergillus fumigatus* y *A. flavus*, pero últimamente en hospitales terciarios se ha detectado un incremento de las infecciones diseminadas por *A. terreus* que puede ser resistente a la anfotericina B. En una revisión de 1.477 aislamientos de *Aspergillus* spp. de 24 hospitales desde 1995, *A. terreus* representaba el 3%¹ y Baddley et al¹³ refieren un incremento del 1,5% en 1995 hasta el 15% en 2001. En un estudio español representó el 9,1% de 505 aislamientos consecutivos de hongos filamentosos y se asoció al uso profiláctico de aerosoles de anfotericina B y a la necesi-

dad de ventilación mecánica¹⁴. *A. ustus* y *A. lentulus* son otras especies emergentes que pueden causar infecciones invasivas o brotes epidémicos en pacientes con TPH y que también son resistentes a varios antifúngicos^{1,15}.

Los pacientes con TPH presentan dos períodos de riesgo: uno precoz durante los primeros días que coincide con la neutropenia y otro tardío relacionado con la enfermedad del injerto contra el huésped (EICH) y el tratamiento con dosis elevadas de corticoides y/o inmunosupresores¹⁶. En una revisión retrospectiva multicéntrica¹⁷ de la incidencia de las micosis invasivas en 3.228 TPH (1.249 alogénicos, 1.979 autólogos) se diagnosticaron 91 (2,8%) episodios de AI con una mortalidad relacionada global del 72% (el 77% en los TPH alogénicos frente al 14% en los autólogos). Otra revisión de nuestro país que incluye 395 TPH alogénicos mostró una incidencia de la AI de un 8,1% con una mortalidad atribuible del 59%¹⁸. Un estudio prospectivo americano¹⁹ que revisa 405 aspergilosis diagnosticadas en pacientes con TPH durante un período de 15 años muestra una mejoría de la supervivencia en los últimos 3 años (el 45 frente al 22%). Las infecciones más graves en ese estudio fueron las diseminadas y las tardías.

Entre los trasplantados de órgano sólido (TOS), los pacientes de mayor riesgo son los trasplantados de pulmón (10-20%) y los trasplantados cardíacos (2-15%). En el trasplante unipulmonar el pulmón nativo puede actuar como reservorio de *Aspergillus*. En el estudio multicéntrico español²⁰ de casos y controles que incluyó 11.040 TOS la incidencia general de la AI fue del 1,4%: el 3% en el pulmonar (17/566), el 2,4% en el trasplante cardíaco (47/1920), el 2% en el trasplante hepático (80/3981), el 0,9% en el reno-pancreático (2/230) y el 0,2% en el renal (10/4317). Grossi et al²¹, en una revisión multicéntrica de 1.852 trasplantes cardíacos efectuados en 12 hospitales italianos, describen que el 2,2% (41/1.852) de los pacientes presentaron una infección fúngica. La aspergilosis representó el 64% de todas las micosis invasivas y *Candida* fue la causa del 23%. La mortalidad de los pacientes con aspergilosis fue del 29,4% y la de los pacientes con candidiasis del 33,3%.

La incidencia de la AI en las UCI oscila entre 2,7 y 58 por 1.000 ingresos con una mortalidad del 75-95%²². El diagnóstico de la AI en los pacientes críticos con ventilación mecánica es difícil, ya que la clínica y los patrones radiológicos suelen ser inespecíficos, los cultivos de las muestras respiratorias tienen una especificidad y una sensibilidad bajas y los marcadores serológicos no están validados en estos pacientes.

En un trabajo realizado en 73 UCI españolas, que incluye a 1.753 pacientes, los 2 factores que se asociaron significativamente con la mortalidad en el análisis multivariable fueron el tratamiento con corticoides y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)²³. En otro estudio retrospectivo, en que se revisan 127 (6,9%) aspergilosis diagnosticadas en 1.850 pacientes ingresados en la UCI, 89 pacientes no presentaban neoplasias hematológicas y de éstos la mitad presentaban EPOC. La mortalidad en ese estudio fue del 80%²⁴.

Otros hongos filamentosos

Scedosporium spp., *Fusarium* spp. y *Mucorales* son hongos poco habituales como causa de infección, aunque en los últimos años ha aumentado su incidencia y presentan una extraordinaria gravedad y mortalidad¹. La emergencia de

estos hongos en pacientes trasplantados, con rechazo o con EICH es multifactorial y se puede relacionar con la mayor intensidad de algunos regímenes inmunosupresores, la mayor supervivencia de pacientes con enfermedades que hace unos años eran mortales y la presión selectiva de los antifúngicos utilizados en las profilaxis o tratamientos.

La mucormicosis o zigomicosis²⁵ se adquiere por inhalación de esporas aunque se han descrito casos tras inoculación cutánea o por ingestión de alimentos contaminados. En una revisión de 929 casos de zigomicosis diagnosticados desde 1940²⁶ el factor predisponente más frecuente era la diabetes mellitus (36%), seguida de las neoplasias hematológicas (17%) y los trasplantes (12%). La diabetes sigue siendo un factor importante, pero en las últimas 2 décadas ha habido un gran aumento de mucormicosis en los pacientes con leucemia, trasplantados o con EICH grave tratada con dosis altas de corticoides, globulinas antitumorales o anti-TNF. Además, desde 2004 se ha comunicado un aumento de las mucormicosis, particularmente en pacientes con TPH tratados con voriconazol o con equinocandinas. Otro cambio importante es que, recientemente, en los pacientes trasplantados se han descrito más casos con afectación pulmonar o diseminada y menos con la presentación clásica rinocerebral, más característica de los pacientes diabéticos o los tratados con deferoxamina.

Un estudio publicado recientemente en España indica que la incidencia de esta infección durante 2005 fue de 0,43 casos/1.000.000 habitantes y 0,62 casos/1.000.000 ingresos hospitalarios²⁷.

Las infecciones diseminadas por *Scedosporium* (*S. apiospermum*, *S. prolificans*) se han descrito en pacientes inmunodeficientes o tratados con corticoides y en pacientes con fibrosis quística. *S. apiospermum* se ha asociado a un cuadro indistinguible de la aspergilosis broncopulmonar alérgica^{1,28}.

Las infecciones sistémicas por *Fusarium* spp. han experimentado un aumento significativo en los últimos 10 años y se manifiestan con una clínica similar a la aspergilosis invasora, aunque es más frecuente la afectación cutánea. Una diferencia importante es que *Fusarium* puede aislarse en los hemocultivos en el 60% de los casos²⁹.

Las nuevas técnicas diagnósticas

Las infecciones fúngicas invasoras continúan presentando una mortalidad muy elevada. Hasta hace unos años, todos los expertos señalaban la gravedad de la enfermedad de base y la falta de alternativas terapéuticas como las dos causas principales de esta elevada mortalidad. Sin embargo, el desarrollo de nuevos antifúngicos y de procedimientos más eficaces para controlar las enfermedades de base no se han visto acompañados de un descenso significativo en la mortalidad de las infecciones fúngicas invasoras³⁰. Esto se debe en gran medida a que la infección se diagnostica tardíamente, cuando se encuentra muy extendida, por lo que no suele responder al tratamiento antifúngico^{7,20}.

El diagnóstico de las micosis invasoras se basa en métodos microbiológicos clásicos y en técnicas diagnósticas de imagen^{31,32}. Los cultivos microbiológicos tienen una utilidad limitada, ya que en muchas ocasiones no pueden

tomarse las muestras más rentables por el estado del enfermo. A veces, se necesitan varios días para detectar crecimiento y, además, los hongos son contaminantes habituales de laboratorio y forman parte de la flora saprofita del ser humano, lo que disminuye la especificidad de los cultivos³³. Las técnicas radiológicas, fundamentalmente la tomografía de alta resolución, permiten detectar con fiabilidad la infección fúngica, pero necesitan que haya lesiones macroscópicas, lo que suele conllevar un mal pronóstico²⁰.

Por todo lo expuesto en el párrafo precedente, en los últimos años se han desarrollado las llamadas técnicas microbiológicas alternativas al cultivo, que intentan diagnosticar precozmente la infección fúngica invasora. El campo de la micología tomó este concepto de los métodos de detección de antígenos virales, que han demostrado tener una buena sensibilidad y detectar precozmente la infección viral en enfermos inmunodeficientes³⁴. Debe indicarse que hace ya 2 décadas se desarrolló la detección de antígeno de *Cryptococcus*, método muy sensible y específico para detectar infecciones por esta especie, utilizando muestras de suero o de LCR³². Sin embargo, en el caso de otras infecciones fúngicas, las técnicas de detección de antígenos son de aparición más reciente³¹.

Entre estas técnicas destaca la cuantificación de galactomanano en el diagnóstico de la aspergilosis, método que se emplea de manera sistemática en enfermos oncohematológicos en riesgo de sufrir esta infección³³. Además también hay otras técnicas de detección antigénica que, hasta la fecha, han demostrado una menor utilidad, como la del betaglucano y la de los mananos. La primera es una técnica de detección panfúngica y la segunda se emplea, en conjunción con la cuantificación de anticuerpos, como método diagnóstico de la candidiasis.

Otras técnicas alternativas al cultivo, como la de detección de anticuerpos antimicelio contra *Candida* spp. y las técnicas moleculares, están todavía en fase de desarrollo. Estas últimas han generado una gran expectación y podrían convertirse en breve en métodos útiles desde el punto de vista clínico.

Detección de galactomanano

La aspergilosis invasora es una de las micosis oportunistas más habituales y sigue manteniendo porcentajes elevados de mortalidad, que oscilan en el 50-75%, según diferentes estudios²⁰. Por eso, se han desarrollado técnicas que intentan detectar la infección precozmente como la cuantificación de galactomanano, un componente de la pared fúngica. Esta técnica se ha comercializado mediante un test de ELISA tipo sandwich (Platelia Aspergillus®, Bio-Rad) y ha demostrado una utilidad apreciable en el diagnóstico precoz de esta infección en el enfermo hematológico con alto riesgo de aspergilosis³⁵. Las determinaciones se realizan en suero y se recomienda que sean seriadas, 2 a la semana, en enfermos en riesgo de desarrollar aspergilosis. La cuantificación de este antígeno ya se encuentra entre los criterios para diagnosticar a los enfermos de aspergilosis probable o posible, en conjunción con criterios clínicos³⁶. Los puntos de corte para considerar un resultado positivo se modificaron en 2004. Así, un índice por encima de 0,8 en una única muestra o por encima de 0,5 en dos muestras consecutivas deben ser informados como positivos³⁵.

Recientemente se ha publicado un metaanálisis que recoge la experiencia con esta técnica³⁵. Debe destacarse que la sensibilidad y la especificidad medias del test son del 71 y el 89%, respectivamente. La sensibilidad sube al 82% si se analiza sólo a los pacientes sometidos a trasplante de precursores hematopoyéticos, y desciende al 22% en trasplantados de órgano sólido, lo que demuestra que esta técnica no es útil en todos los grupos de enfermos. En pacientes pediátricos, aunque existen menos datos, la técnica parece ser más fiable, con una sensibilidad del 89% y una especificidad del 85%, si bien varios estudios han destacado que esta técnica tiene muchos falsos positivos cuando se realiza en niños³⁶. El metaanálisis mencionado ha demostrado que la prueba puede tener buenos valores predictivos si sólo se aplica en grupos que tengan prevalencias altas de aspergilosis, ya que adelanta en varios días la detección de esta micosis. En otros enfermos esta técnica debe considerarse de poco valor diagnóstico. Sin embargo, un estudio aparecido en 2008 ha demostrado que la determinación de galactomanano en lavado broncoalveolar puede ser útil en enfermos no hematológicos³⁷. Se analizó a 26 pacientes no hematológicos con aspergilosis probada. El galactomanano en suero tuvo una sensibilidad del 42%, pero en el lavado, la sensibilidad ascendió al 88% con una especificidad del 87%. Si estos datos se confirman en más enfermos, la cuantificación de galactomanano en esta muestra respiratoria puede convertirse en una prueba de gran utilidad diagnóstica.

Varios trabajos han puesto en duda la fiabilidad de la detección sérica de este antígeno incluso en enfermos hematológicos, ya que la administración previa de antifúngicos, como por ejemplo la profilaxis con itraconazol, disminuye la sensibilidad de la prueba³⁸. Debe recordarse que la profilaxis antifúngica es una práctica muy extendida en el manejo de estos pacientes. En 2008 se ha publicado un estudio en el que se realiza un método de pretratamiento de la muestra, para concentrarla hasta 10 veces, lo que consigue aumentar la sensibilidad del ELISA hasta en un 50%³⁹.

Por otra parte, también hay muchas comunicaciones sobre falsos positivos asociadas al uso de betalactámicos, particularmente piperacilina/tazobactam, fármaco que se utiliza con frecuencia en los enfermos hematológicos. También se han descrito falsos positivos en niños colonizados con *Bifidobacterium*. Otra posible causa de falsos positivos es la contaminación con conidias de *Aspergillus*, en la extracción o en la manipulación de la muestra^{35,36,38}.

Detección de (1,3)-beta-D-glucano

Este glucano es también un componente de la pared fúngica, pero a diferencia del galactomanano que es específico de *Aspergillus*, el glucano se encuentra presente en muchas especies fúngicas, por lo que debe considerarse como un método de detección panfúngico. Existen varias técnicas comercializadas para la cuantificación sérica de este compuesto, aunque la más utilizada es la llamada Fungitell® (Cape Cod Incorporated), que también es una técnica de ELISA⁴⁰.

Tras la demostración de que la detección de galactomanano es una técnica útil en el diagnóstico precoz de la aspergilosis en enfermos hematológicos, la cuantificación de betaglucano se ha orientado, principalmente, al diagnóstico de la candidiasis en el enfermo crítico. Así, en un estu-

dio publicado recientemente, que incluyó a más de 100 pacientes con candidiasis, la sensibilidad se situó en el 82%, con un valor predictivo positivo cercano al 90%, con lo que se adelantaba hasta en 7 días el diagnóstico de la infección⁴¹. Sin embargo, otro trabajo ha descrito un elevado número de falsos positivos en pacientes con bacteriemia, especialmente por bacterias grampositivas, lo que parece disminuir la especificidad de la prueba, que sitúa su valor predictivo positivo en el 52%⁴².

Al igual que con la técnica anterior, se recomiendan las determinaciones seriadas 2 o 3 veces por semana, mientras dure el período de riesgo de la infección. El punto de corte para interpretar un resultado positivo es > 80 pg/ml. Con la información disponible hasta el momento, Fungitell puede considerarse una técnica adecuada para descartar la infección por *Candida* o por *Aspergillus*, ya que todas las publicaciones coinciden en señalar que presenta un valor predictivo negativo por encima del 90%⁴⁰. Hay que destacar que esta técnica no detecta *Cryptococcus* spp., otros basidiomicetos ni los zigomicetos, ya que estas especies tienen otros tipos de glucanos en su pared.

Un estudio publicado en 2008 ha utilizado el test Wako WB003 test® (Wako Pure Chemical Industries), una técnica colorimétrica con un límite de detección más bajo que el Fungitell. Con un punto de corte de 7 pg/ml, la sensibilidad fue del 63%, la especificidad del 80%, el valor predictivo positivo del 79% y el negativo del 91%⁴³.

Detección de mananos y otras técnicas específicas para el diagnóstico de la candidiasis

Existen varios métodos desarrollados para el diagnóstico de las candidiasis invasoras. Todos ellos han demostrado una utilidad clínica muy limitada y apenas son utilizados en los laboratorios asistenciales. Se han comercializado pruebas para cuantificar diferentes antígenos y detectar anticuerpos³⁴. En los últimos años, se han utilizado principalmente técnicas de aglutinación o de ELISA para la detección de diferentes compuestos (mananos, glucanos, D-arabinitol, enolasa, etc.).

La técnica con la que se han realizado más estudios es el Platelia Candida® (Bio-Rad), un test de ELISA que combina la detección de antígeno manano y de anticuerpos antimanano en suero. La sensibilidad alcanza el 80% y la especificidad el 93%, y adelanta hasta en 5 días el diagnóstico de la infección. Aunque aparentemente la sensibilidad y la especificidad son buenas, no hay que olvidar que en estos trabajos el estándar comparativo es el hemocultivo. Es decir, la utilización combinada de ambas técnicas diagnosticaría el 80% de las candidiasis invasoras con hemocultivo positivo⁴⁴.

Otra técnica destacable es la detección de anticuerpos antimicelio frente a *Candida* spp., desarrollada en España y comercializada como *Candida albicans* IFA IgG® (Vircell). Los estudios realizados por el propio equipo que ha desarrollado el método indican que tiene una sensibilidad del 84,4% y una especificidad del 94,7%, incluso en enfermos con hemocultivos negativos. No se han comunicado datos sobre su capacidad de adelantar el diagnóstico de la infección⁴⁵.

Técnicas de diagnóstico molecular

Cuando se hace referencia en micología a técnicas diagnósticas basadas en la biología molecular, se está hablando, fundamentalmente, de métodos de amplificación de

ácidos nucleicos que utilizan la reacción en cadena de la polimerasa (PCR). Estas técnicas tienen cuatro aplicaciones diagnósticas: *a)* aplicaciones taxonómicas para la identificación de las especies fúngicas; *b)* diagnóstico clínico precoz de las infecciones fúngicas; *c)* detección de los mecanismos de resistencia a los antifúngicos, y *d)* tipificación subespecífica de cepas clínicas.

La mayor parte de los métodos de detección de ácidos nucleicos que se han desarrollado para diagnosticar precozmente una infección fúngica han intentado detectar, con mayor o menor éxito, la aspergilosis. En resumen puede decirse que esta PCR diagnóstica tiene una rentabilidad dudosa y debe considerarse como una técnica complementaria en fase de desarrollo, que se utiliza en algunos laboratorios de referencia⁴⁶. Un factor a destacar es su falta de estandarización, ya que en cada laboratorio se trabaja con diferentes aproximaciones en cuanto a modo de extracción, sondas, cebadores, condiciones de la PCR y cuantificación. No obstante, se ha empezado a comercializar algunas de estas técnicas como la incluida en el kit diagnóstico SeptiFast® (Roche Diagnostica), y otras gracias a la actividad de pequeñas empresas de base tecnológica. La sensibilidad de todas ellas es variable, aunque es elevada en muestras respiratorias y algo más baja en sangre y suero, debido a los problemas de inhibición. Sus valores predictivos negativos son muy altos, lo que puede tener utilidad en muchos enfermos, al descartar infecciones⁴⁶.

Respecto a otras micosis hay menos datos. Se han desarrollado métodos de PCR para la detección de *Candida*, que se han empleado en pacientes con riesgo de candidiasis invasora, como los enfermos críticos. Un trabajo publicado en 2008 ha comunicado unos valores predictivos positivos y negativos por encima del 90% para una técnica que detecta varias especies de *Candida*⁴⁷. Si estas cifras se confirman en estudios posteriores, que incluyan un mayor número de enfermos, esta técnica puede convertirse en un método útil desde el punto de vista asistencial.

Los nuevos antifúngicos

En este apartado sólo se comentarán muy brevemente las diferentes alternativas terapéuticas existentes para tratar las micosis invasoras, ya que otros artículos de esta monografía analizan con mayor detalle estos fármacos.

El incremento de las infecciones fúngicas invasoras y su extensión por grupos de enfermos con diferentes factores predisponentes y características epidemiológicas han llevado al desarrollo de nuevos antifúngicos, como anidulafungina. Estos nuevos fármacos tienen propiedades farmacológicas y perfiles de actividad específicos, por lo que cada uno de ellos tiene indicaciones y usos distintos. Actualmente, la eficacia ya no es el único criterio a valorar, la seguridad del fármaco se considera primordial para su utilización clínica. Por otra parte, existen evidencias de que la elección terapéutica debe variar dependiendo de la especie causante de la infección, ya que cada antifúngico tiene un espectro de acción diferente. Actualmente, es primordial identificar las especies causantes de la infección. Detectar que el enfermo tiene una infección fúngica y poner un tratamiento de amplio espectro está empezando a resultar insuficiente⁴⁸.

Los nuevos antifúngicos han sido comercializados con diferentes indicaciones y este campo de la micología em-

pieza a tener un cuerpo teórico amplio, del que carecía hasta hace unos años. La descripción pormenorizada de las indicaciones actuales de cada antifúngico no se ajusta a los objetivos de este artículo, aunque pueden seleccionarse varias ideas principales⁴⁹⁻⁵².

Anfotericina B continúa siendo el antifúngico con mayor espectro de acción *in vitro*. Las presentaciones lipídicas, en especial la presentación liposomal, han sustituido definitivamente a la formulación convencional, manteniendo sus indicaciones y adquiriendo otras como el tratamiento empírico y la profilaxis secundaria.

Fluconazol sigue siendo el tratamiento de elección de la candidemia en pacientes no neutropénicos en muchas áreas geográficas, aunque cada vez es más frecuente que las especies resistentes superen el 10% de prevalencia. En estos casos se recomienda el uso de otro antifúngico, como una equinocandina, en el tratamiento inicial de esta candidiasis. Itraconazol ha dejado de emplearse en muchas de sus indicaciones y su uso principal es en la profilaxis del enfermo oncohematológico. Voriconazol se ha convertido en el tratamiento de elección de la aspergilosis y se usa también como alternativa en otras infecciones. Posaconazol es el triazol de mayor espectro *in vitro* y se está empezando a usar en profilaxis en enfermos hematológicos. En otras indicaciones habrá que esperar a que se publiquen más estudios, como en el caso de la mucormicosis. También empieza a recomendarse la monitorización de las concentraciones plasmáticas de voriconazol y de posaconazol, en determinados tipos de enfermos, ante las variaciones individuales observadas en su perfil farmacocinético.

Anidulafungina, caspofungina y micafungina tienen un papel principal en el tratamiento de las candidiasis invasoras. Anidulafungina acaba de ser licenciada en nuestro país para el tratamiento de la candidiasis invasora. Caspofungina se lleva utilizando desde hace unos años y también se emplea en el tratamiento empírico de la neutropenia febril y en la terapia de rescate de la aspergilosis. Micafungina aún no se encuentra disponible en Europa.

Por último, la terapia combinada concomitante con dos antifúngicos se emplea cada vez con mayor frecuencia para tratar infecciones fúngicas invasoras de mal pronóstico, como la aspergilosis. No existen datos fiables sobre su superioridad sobre la monoterapia, pero podría considerarse una alternativa en casos con fracaso terapéutico o en infecciones por especies multirresistentes. Las combinaciones que parecen más adecuadas son aquellas que incluyen un azol más una candina o anfotericina B más una candina⁵³.

Declaración de conflicto de intereses

Los autores han declarado no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Malani AN, Kauffman CA. Changing epidemiology of rare mould infections: implications for therapy. *Drugs*. 2007;67:1803-12.
2. Osorio JJ, Roman AR, Torre-Cisneros J. [Spectrum and risk factors of invasive fungal infection]. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2007;25:467-76.
3. DiNubile MJ, Lupinacci RJ, Strohmaier KM, Sable CA, Kartsonis NA. Invasive candidiasis treated in the intensive care unit: observations from a randomized clinical trial. *J Crit Care*. 2007;22:237-44.
4. Filioti J, Spiroglou K, Panteliadis CP, Roulides E. Invasive candidiasis in pediatric intensive care patients: epidemiology, risk factors, management, and outcome. *Intensive Care Med*. 2007;33:1272-83.

5. Mean M, Marchetti O, Calandra T. Bench-to-bedside review: *Candida* infections in the intensive care unit. *Crit Care*. 2008;12:204.
6. Wisplinghoff H, Bischoff T, Tallent SM, Seifert H, Wenzel RP, Edmond MB. Nosocomial bloodstream infections in US hospitals: analysis of 24,179 cases from a prospective nationwide surveillance study. *Clin Infect Dis*. 2004;39:309-17.
7. Almirante B, Rodriguez D, Park BJ, Cuenca-Estrella M, Planes AM, Almelá M, et al. Epidemiology and predictors of mortality in cases of *Candida* bloodstream infection: results from population-based surveillance, Barcelona, Spain, from 2002 to 2003. *J Clin Microbiol*. 2005;43:1829-35.
8. Pfaller MA, Diekema DJ. Epidemiology of invasive candidiasis: a persistent public health problem. *Clin Microbiol Rev*. 2007;20:133-63.
9. Olaechea PM, Palomar M, Leon-Gil C, Alvarez-Lerma F, Jorda R, Nolla-Salas J, et al. Economic impact of *Candida* colonization and *Candida* infection in the critically ill patient. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2004;23:323-30.
10. Shorr AF, Lazarus DR, Sherner JH, Jackson WL, Morrel M, Fraser VJ, et al. Do clinical features allow for accurate prediction of fungal pathogenesis in bloodstream infections? Potential implications of the increasing prevalence of non-albicans candidemia. *Crit Care Med*. 2007;35:1077-83.
11. Gabardi S, Kubiak DW, Chandraker AK, Tullius SG. Invasive fungal infections and antifungal therapies in solid organ transplant recipients. *Transpl Int*. 2007;20:993-1015.
12. Maschmeyer G, Haas A, Cornely OA. Invasive aspergillosis: epidemiology, diagnosis and management in immunocompromised patients. *Drugs*. 2007;67:1567-601.
13. Baddley JW, Pappas PG, Smith AC, Moser SA. Epidemiology of *Aspergillus terreus* at a university hospital. *J Clin Microbiol*. 2003;41:5525-9.
14. Caston JJ, Linares MJ, Gallego C, Rivero A, Font P, Solis F, et al. Risk factors for pulmonary *Aspergillus terreus* infection in patients with positive culture for filamentous fungi. *Chest*. 2007;131:230-6.
15. Panackal AA, Imhof A, Hanley EW, Marr KA. *Aspergillus ustus* infections among transplant recipients. *Emerg Infect Dis*. 2006;12:403-8.
16. Labbe AC, Su SH, Laverdiere M, Pepin J, Patino C, Cohen S, et al. High incidence of invasive aspergillosis associated with intestinal graft-versus-host disease following nonmyeloablative transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2007;13:1192-200.
17. Pagano L, Caira M, Nosari A, Van Lint MT, Candoni A, Offidani M, et al. Fungal infections in recipients of hematopoietic stem cell transplants: results of the SEIFEM B-2004 study—Sorveglianza Epidemiologica Infezioni Fungine Nelle Emopatie Maligne. *Clin Infect Dis*. 2007;45:1161-70.
18. Martino R, Subira M, Rovira M, Solano C, Vazquez L, Sanz GF, et al. Invasive fungal infections after allogeneic peripheral blood stem cell transplantation: incidence and risk factors in 395 patients. *Br J Haematol*. 2002;116:475-82.
19. Upton A, Kirby KA, Carpenter P, Boeckh M, Marr KA. Invasive aspergillosis following hematopoietic cell transplantation: outcomes and prognostic factors associated with mortality. *Clin Infect Dis*. 2007;44:531-40.
20. Gavalda J, Len O, San Juan R, Aguado JM, Fortun J, Lumberras C, et al. Risk factors for invasive aspergillosis in solid-organ transplant recipients: a case-control study. *Clin Infect Dis*. 2005;41:52-9.
21. Grossi P, Farina C, Focchi R, Dalla GD. Prevalence and outcome of invasive fungal infections in 1,963 thoracic organ transplant recipients: a multicenter retrospective study. Italian Study Group of Fungal Infections in Thoracic Organ Transplant Recipients. *Transplantation*. 2000;70:112-6.
22. Meersseman W, Lagrou K, Maertens J, Van Wijngaerden E. Invasive aspergillosis in the intensive care unit. *Clin Infect Dis*. 2007;45:205-16.
23. Garnacho-Montero J, Amaya-Villar R, Ortiz-Leyba C, Leon C, Alvarez-Lerma F, Nolla-Salas J, et al. Isolation of *Aspergillus* spp. from the respiratory tract in critically ill patients: risk factors, clinical presentation and outcome. *Crit Care*. 2005;9:R191-9.
24. Meersseman W, Vandecasteele SJ, Wilmer A, Verbeken E, Peetermans WE, Van Wijngaerden E. Invasive aspergillosis in critically ill patients without malignancy. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;170:621-5.
25. Almyroudis NG, Sutton DA, Linden P, Rinaldi MG, Fung J, Kusne S. Zygomycosis in solid organ transplant recipients in a tertiary transplant center and review of the literature. *Am J Transplant*. 2006;6:2365-74.
26. Roden MM, Zaoutis TE, Buchanan WL, Knudsen TA, Sarkisova TA, Schaufele RL, et al. Epidemiology and outcome of zygomycosis: a review of 929 reported cases. *Clin Infect Dis*. 2005;41:634-53.
27. Torres-Narbona M, Guinea J, Martinez-Alarcon J, Pelaez T, Bouza E. In vitro activities of amphotericin B, caspofungin, itraconazole, posaconazole, and voriconazole against 45 clinical isolates of zygomycetes: comparison of CLSI M38-A, Sensititre YeastOne, and the Etest. *Antimicrob Agents Chemother*. 2007;51:1126-9.
28. Cortez KJ, Roilides E, Quiroz-Telles F, Meletiadis J, Antachopoulos C, Knudsen T, et al. Infections caused by *Scedosporium* spp. *Clin Microbiol Rev*. 2008;21:157-97.
29. Nucci M, Anaissie E. Fusarium infections in immunocompromised patients. *Clin Microbiol Rev*. 2007;20:695-704.
30. Dismukes WE, Pappas PG, Sobel JD. *Clinical Mycology*. New York: Oxford University Press; 2003.
31. O'Shaughnessy EM, Shea YM, Witebsky FG. Laboratory diagnosis of invasive mycoses. *Infect Dis Clin North Am*. 2003;17:135-58.
32. Richardson M, Ellis M. Clinical and laboratory diagnosis. *Hosp Med*. 2000;61:610-4.
33. Gadea I, Cuenca-Estrella M, Martin E, Peman J, Ponton J, Rodriguez-Tudela JL. [Microbiological procedures for diagnosing mycoses and for antifungal susceptibility testing]. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2007;25:336-40.
34. Ponton J, Moragues MD, Quindos G. Non-culture-based diagnostics. En: Calderone RA, editor. *Candida y candidiasis*. Washington: ASM Press; 2002. p. 395-425.
35. Pfeiffer CD, Fine JP, Safdar N. Diagnosis of invasive aspergillosis using a galactomannan assay: a meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2006;42:1417-27.
36. Maertens J, Theunissen K, Verbeken E, Lagrou K, Verhaegen J, Boogaerts M, et al. Prospective clinical evaluation of lower cut-offs for galactomannan detection in adult neutropenic cancer patients and haematological stem cell transplant recipients. *Br J Haematol*. 2004;126:852-60.
37. Meersseman W, Lagrou K, Maertens J, Wilmer A, Hermans G, Vanderschueren S, et al. Galactomannan in bronchoalveolar lavage fluid: a tool for diagnosing aspergillosis in intensive care unit patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;177:27-34.
38. Marr KA, Laverdiere M, Gugel A, Leisenring W. Antifungal therapy decreases sensitivity of the *Aspergillus* galactomannan enzyme immunoassay. *Clin Infect Dis*. 2005;40:1762-9.
39. Mennink-Kersten MA, Rugebrink D, Klont RR, Warris A, Blijlevens NM, Donnelly JP, et al. Improved detection of circulating *Aspergillus* antigen by use of a modified pretreatment procedure. *J Clin Microbiol*. 2008;46:1391-7.
40. Odabasi Z, Mattiuzzi G, Estey E, Kantarjian H, Saeki F, Ridge RJ, et al. Beta-D-glucan as a diagnostic adjunct for invasive fungal infections: validation, cutoff development, and performance in patients with acute myelogenous leukemia and myelodysplastic syndrome. *Clin Infect Dis*. 2004;39:199-205.
41. Ostrosky-Zeichner L, Alexander BD, Kett DH, Vazquez J, Pappas PG, Saeki F, et al. Multicenter clinical evaluation of the (1->3) beta-D-glucan assay as an aid to diagnosis of fungal infections in humans. *Clin Infect Dis*. 2005;41:654-9.
42. Pickering JW, Sant HW, Bowles CAP, Roberts WL, Woods GL. Evaluation of a (1->3)-[beta]-D-Glucan Assay for Diagnosis of Invasive Fungal Infections. *J Clin Microbiol*. 2005;43:5957-62.
43. Senn L, Robinson JO, Schmidt S, Knaup M, Asahi N, Satomura S, et al. 1,3-Beta-D-glucan antigenemia for early diagnosis of invasive fungal infections in neutropenic patients with acute leukemia. *Clin Infect Dis*. 2008;46:878-85.
44. Sendid B, Caillot D, Baccouch-Humbert B, Klingspor L, Grandjean M, Bonnin A, et al. Contribution of the Platelia *Candida*-specific antibody and antigen tests to early diagnosis of systemic *Candida tropicalis* infection in neutropenic adults. *J Clin Microbiol*. 2003;41:4551-8.
45. Moragues MD, Ortiz N, Iruretagoyena JR, Garcia-Ruiz JC, Amutio E, Rojas A, et al. [Evaluation of a new commercial test (*Candida albicans* IFA IgG) for the serodiagnosis of invasive candidiasis]. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2004;22:83-8.
46. Donnelly JP. Polymerase chain reaction for diagnosing invasive aspergillosis: getting closer but still a ways to go. *Clin Infect Dis*. 2006;42:487-9.
47. McMullan R, Metwally L, Coyle PV, Hedderwick S, McCloskey B, O'Neill HJ, et al. A prospective clinical trial of a real-time polymerase chain reaction assay for the diagnosis of candidemia in nonneutropenic, critically ill adults. *Clin Infect Dis*. 2008;46:890-6.
48. Cuenca-Estrella M, Gomez-Lopez A, Mellado E, Buitrago MJ, Monzon A, Rodriguez-Tudela JL. Head-to-head comparison of the activities of currently available antifungal agents against 3,378 Spanish clinical isolates of yeasts and filamentous fungi. *Antimicrob Agents Chemother*. 2006;50:917-21.
49. Gavalda J, Ruiz I. [Guidelines for the treatment of infection due to *Aspergillus* spp]. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2003;21:571-8.
50. Gavalda J, Ruiz I. [Guidelines for the treatment of invasive fungal infection. Invasive fungal infection by *Candida* spp. Invasive Fungal Infection Study Group (MICOMED) and Infection in Transplantation Study Group (GESITRA) of the Spanish Society for Infectious Diseases and Clinical Microbiology (SEIMC)]. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2003;21:498-508.
51. Pappas PG, Rex JH, Sobel JD, Filler SG, Dismukes WE, Walsh TJ, et al. Guidelines for treatment of candidiasis. *Clin Infect Dis*. 2004;38:161-89.
52. Walsh TJ, Anaissie EJ, Denning DW, Herbrecht R, Kontoyiannis DP, Marr KA, et al. Treatment of aspergillosis: clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2008;46:327-60.
53. Cuenca-Estrella M. Combinations of antifungal agents in therapy—what value are they? *J Antimicrob Chemother*. 2004;54:854-69.