



Revisión

Aspectos actuales de las enfermedades invasivas por hongos filamentosos



Javier Pemán^a y Guillermo Quindós^{b,*}

^a Servicio de Microbiología, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia, España

^b Unidad de formación e investigación multidisciplinar Microbios y Salud (UFI 11/25), Departamento de Inmunología, Microbiología y Parasitología, Facultad de Medicina y Odontología, Universidad del País Vasco/Euskal Herriko Unibertsitatea, Bilbao, Vizcaya, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 3 de julio de 2014

Aceptado el 24 de julio de 2014

On-line el 30 de septiembre de 2014

Palabras clave:

Micosis invasivas

Aspergillus

Fusarium

Lomentospora

Scedosporium

Anfotericina B

Candinas

Posaconazol

Voriconazol

R E S U M E N

Las micosis invasivas se han convertido en una causa importante de morbimortalidad en pacientes críticos, enfermos con neoplasias, inmunodeficiencias y otras enfermedades en las que se produce una alteración de las defensas. *Candida albicans* continúa siendo el agente patógeno más frecuente, pero los avances en el diagnóstico, la prevención y el tratamiento de las candidiasis invasivas están causando un cambio etiológico importante. Dentro de las micosis emergentes destacan aquellas producidas por hongos filamentosos como *Aspergillus*, *Lomentospora/Scedosporium*, *Fusarium* o los mucorales. Las aspergilosis invasivas son difíciles de diagnosticar, y aunque hay herramientas disponibles de diagnóstico, su uso no está generalizado y su eficacia varía según los grupos de pacientes. La sospecha clínica en pacientes de alto riesgo, el diagnóstico con técnicas de imagen y la detección de biomarcadores como 1,3-β-D-glucano y galactomanano son de gran ayuda. En otras micosis los recursos diagnósticos son más reducidos, pero la radiología, los estudios anatomopatológicos y el diagnóstico microbiológico pueden ser útiles. La alta mortalidad de estas micosis obliga a realizar en muchos casos un tratamiento empírico precoz. El voriconazol es el tratamiento de elección en la mayoría de las aspergilosis, escedosporiasis, fusariosis y otras hialohifomicosis. El tratamiento de las mucormicosis y de las micosis causadas por *Lomentospora prolificans* o por hongos dematiáceos es más complicado. La anfotericina B es activa contra muchos mucorales, pero la combinación de dos o más antifúngicos puede ser una alternativa en muchas micosis refractarias a la anfotericina B. Entre los retos clínicos actuales se encuentra mejorar tanto el diagnóstico como el tratamiento de estas micosis, junto con la adecuada prevención en los pacientes con alto riesgo de padecerlas.

© 2014 Revista Iberoamericana de Micología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

State of the art in invasive diseases by filamentous fungi

A B S T R A C T

Invasive fungal infections have become a major cause of morbimortality in intensive care patients, persons suffering from cancer or immune deficiencies, and other diseases with impaired immunity. *Candida albicans* remains the most frequent fungal pathogen, but advances in the diagnosis, prevention and treatment of invasive candidiasis are leading to important etiological changes. Among the emerging invasive mycoses, are those caused by filamentous fungi, such as *Aspergillus*, *Lomentospora/Scedosporium*, *Fusarium* or the Mucorales. Invasive aspergillosis is difficult to diagnose, and although there are diagnostic tools available, their use is not widespread, and their effectiveness vary depending on the group of patients. Clinical suspicion in high-risk patients, radiological diagnosis and the use of biomarkers, such as 1,3-β-D-glucan and galactomannan, can be of great help. However, diagnostic resources are limited in other mycoses, but radiology, pathological studies and the microbiological diagnosis can be useful. The high mortality of these mycoses requires early empirical antifungal treatment in many cases. Voriconazole is the first choice for treatment of the majority of aspergillosis, scedosporiasis, fusariosis and other

Keywords:

Invasive mycoses

Aspergillus

Fusarium

Lomentospora

Scedosporium

Amphotericin B

Candins

Posaconazole

Voriconazole

* Autor para correspondencia.

Correos electrónicos: guillermo.quindos@ehu.es, guillermoquindos@gmail.com (G. Quindós).

hyalohyphomycoses. The treatment of mucormycoses, *Lomentospora prolificans* infections or mycoses by dematiaceous fungi are more complicated. Amphotericin B is active against many mucoralean fungi, but the combination of two or more antifungal agents could be a therapeutic alternative in many amphotericin B-refractory mycoses. Current clinical challenges include improving the diagnosis and the treatment of these mycoses, along with improving the adequate prevention in patients at high risk of suffering from them.

© 2014 Revista Iberoamericana de Micología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Las micosis invasivas son un reto médico importante, sobre todo en la población creciente de pacientes con inmunodeficiencias o alteraciones de las barreras y mecanismos defensivos. Durante décadas, *Candida albicans* ha sido el principal agente etiológico de estas enfermedades, y la candidiasis invasiva la causa de morbilidad más importante. Sin embargo, el conocimiento de la patogenia y de la epidemiología de las candidiasis invasivas se está ampliando continuamente, permitiendo delimitar los principales grupos de pacientes en riesgo de sufrirlas, así como las enfermedades subyacentes y los factores médicos y quirúrgicos predisponentes más prominentes. Esto ha facilitado unas prácticas eficaces de prevención y atenuación de las complicaciones. El conocimiento más amplio de las candidiasis ha permitido también grandes avances diagnósticos y terapéuticos. Entre los avances diagnósticos destacan, desde el punto de vista clínico, las clasificaciones diagnósticas para iniciar un tratamiento empírico, como el *Candida score*, la mejora sustancial en las técnicas de imagen con el empleo de la tomografía axial computarizada de alta resolución, la resonancia magnética y la tomografía por emisión de positrones, y el empleo de biomarcadores no basados en el cultivo, como 1,3-β-D-glucano o manano, o los anticuerpos antimanano o antimicelio, que permiten anticipar el diagnóstico presuntivo e, incluso, el diagnóstico de certeza en algunos casos^{4,5,7,22,24,35}. Estos avances se han acompañado de la disponibilidad de nuevos fármacos de alta eficacia antifúngica, como las candinas (anidulafungina, caspofungina y micafungina) o los triazoles de espectro extendido (voriconazol y posaconazol)^{19,31,34}.

Sin embargo, en este escenario actual, con una población de pacientes inmunodeprimidos en continuo aumento y con un uso cada vez más certero y eficaz de la prevención y el tratamiento de las candidiasis invasivas causadas por *C. albicans*, se observa un creciente número de pacientes con infecciones invasivas por *Aspergillus*, mucorales, *Fusarium*, *Lomentospora/Scedosporium*, otras especies de *Candida* diferentes a *C. albicans* y otros hongos levaduriformes, como *Cryptococcus*, *Trichosporon*, *Magnusiomyces (Saprochaete)* o *Geotrichum*. La patogenia y la epidemiología de estas micosis emergentes es peor conocida, y su diagnóstico más complicado, ya que no tienen unas características clínicas y radiológicas específicas y muchos de estos hongos poseen propiedades fisiológicas y relacionadas con el cultivo poco conocidas, lo que plantea dificultades para su identificación en el laboratorio^{1,7–9,39}.

En un reciente estudio poblacional, realizado en 29 hospitales españoles, de la epidemiología y la resistencia a los antifúngicos de aislamientos de hongos filamentosos de muestras clínicas de tejidos, sangre y aparato respiratorio (FILPOP), Alastruey-Izquierdo et al. encontraron una prevalencia media de 1,6 aislamientos por millón de habitantes¹. El género fúngico aislado con mayor frecuencia fue *Aspergillus*, representando el 86,3% de los aislamientos clínicos. Ninguno de los restantes géneros aislados superaba el 5% de los aislamientos: *Lomentospora/Scedosporium* (4,7%), mucorales (2,5%), *Penicillium* (2,2%) y *Fusarium* (1,2%). Dentro de *Aspergillus*, *Aspergillus fumigatus* (48,5% de los aislamientos), *Aspergillus flavus* (8,4%), *Aspergillus terreus* (8,1%), *Aspergillus tubingensis* (6,8%) y *Aspergillus niger* (6,5%) fueron las especies más prevalentes. Alrededor del 12% de los aislamientos de *Aspergillus* se consideraron especies crípticas, con el consiguiente problema diagnóstico. Esta

imagen etiológica observada en el estudio FILPOP se completa con lo observado por Pemán et al. en el estudio sobre fungemias, donde *Fusarium* era el único género de hongos filamentosos aislado en hemocultivos de 1.357 episodios clínicos de 44 hospitales españoles³⁰. Un hecho relevante del estudio FILPOP es que la resistencia a la anfotericina B (10,8% de los aislamientos) y a los azoles de espectro ampliado (~12%) se observaba sobre todo entre los aislamientos de *Lomentospora/Scedosporium*, los mucorales y las especies crípticas de *Aspergillus*¹.

Aspergilosis

Las aspergilosis son infecciones oportunistas cosmopolitas que se adquieren habitualmente por inhalación de conidios aerovagantes (tabla 1). Los focos primarios son el pulmón y los senos paranasales. Los conidios germinan e invaden los tejidos cuando no son fagocitados por los macrófagos alveolares o los leucocitos polimorfonucleares ni detenidos por el sistema inmune. Estos defectos defensivos se observan en pacientes con inmunodeficiencias, que constituyen el grupo de riesgo principal. También se han descrito brotes epidémicos de aspergilosis nosocomial en pacientes sometidos a cirugía cardiovascular en quirófanos contaminados por *Aspergillus*. La exposición ambiental a las conidiosporas de los sistemas de ventilación o procedentes de obras de renovación de los hospitales pueden ser causa de brotes nosocomiales. La neutropenia importante (< 500 células/mm³) y prolongada (más de 10 días), una función fagocítica deficitaria y las alteraciones de la inmunidad celular son los principales factores predisponentes para el desarrollo de aspergilosis invasiva, sobre todo de una neumonía aguda rápidamente progresiva, que se disemina si la neutropenia persiste (tabla 2).

Se ha estimado una incidencia de aspergilosis invasiva del 7% en pacientes con leucemias agudas mieloides, del 11,3% en trasplantes alogénicos y del 1,6% en trasplantes autógenos de progenitores hematopoyéticos. Se observan muy pocas aspergilosis invasivas en los trasplantes de riñón y páncreas (< 5%), pero son más frecuentes en los de corazón, pulmón e hígado (1–16%). También son factores de riesgo la malnutrición, el tratamiento con corticoides, la infección por el VIH, la diabetes, las enfermedades pulmonares crónicas y los tumores sólidos^{33,34}.

La mortalidad de las aspergilosis invasivas es inaceptablemente elevada, con tasas del 40 al 50%, y se relaciona tanto con el estado clínico del paciente, habitualmente grave, como con las dificultades diagnósticas y terapéuticas existentes. Las técnicas radiológicas convencionales son de poca utilidad en el diagnóstico. La tomografía axial computarizada de alta resolución tiene un marcado valor en el diagnóstico y seguimiento de la aspergilosis invasiva porque permite una mejor definición de las estructuras pulmonares, siendo posible detectar lesiones antes de que aparezcan los signos en la radiografía de tórax convencional. Los nódulos pequeños mal definidos pueden confluir y han sido considerados altamente representativos de la aspergilosis angioinvasiva porque pueden reflejar la trombosis de las pequeñas arterias con infarto hemorrágico del parénquima pulmonar. El signo del halo es precoz, del cuarto al décimo día, y transitorio porque dura unos cinco días, y se observa sobre todo en los pacientes oncohematológicos

Tabla 1
Características ecológicas de las principales micosis oportunistas

Micosis	Hongo	Hábitat	Transmisión (entrada)	Presentaciones clínicas
Aspergilosis	<i>Aspergillus</i>	Suelo, plantas, alimentos, aire, etc.	Aérea (inhalación); contaminación de heridas	Aspergiloma; aspergilosis invasiva (pulmón, cerebro, multiorgánica)
Candidiasis	<i>Candida</i>	Mucosas y piel	Traslación en mucosa digestiva; inoculación a través de catéteres y otros utensilios biomédicos; contaminación de soluciones parenterales	Candidiasis invasiva aguda Candidiasis diseminada crónica o hepatoesplénica; endocarditis, endoftalmitis, meningitis, peritonitis, etc.
Mucormicosis	Mucorales	Suelo, plantas, alimentos, aire, etc.	Aérea (inhalación), inoculación a través de utensilios biomédicos, contaminación de heridas	Mucormicosis rinoorbitocerebral, mucormicosis pulmonar, mucormicosis digestiva, mucormicosis diseminada

asociado a una respuesta favorable al tratamiento y una mayor supervivencia. Sin embargo, en los pacientes receptores de órgano sólido o con enfermedad pulmonar obstructiva crónica la semiología radiológica puede ser muy diferente al observarse signos de traqueobronquitis, cavitaciones múltiples e infiltrados paracavitarios. No hay que olvidar que el tamaño de las lesiones radiográficas por *Aspergillus* puede aumentar de forma muy significativa en la primera semana de tratamiento antifúngico debido al síndrome de inmunorreconstitución, coincidente con la resolución de la neutropenia. La tomografía por emisión de positrones también puede ser utilizada para diagnosticar la afectación pulmonar por *Aspergillus* y otros hongos filamentosos, así como para detectar focos subclínicos extrapulmonares y monitorizar el tratamiento antifúngico^{4,33,34}.

El diagnóstico definitivo de la aspergilosis invasiva se basa en la evidencia anatomopatológica en combinación con el aislamiento del agente causal mediante cultivo, aunque en muchas ocasiones el diagnóstico histológico es el único disponible (bien por carecer de un material apropiado para el cultivo, bien por falta de viabilidad del hongo en la muestra). Las técnicas histológicas son rápidas, económicas, permiten demostrar la reacción tisular y, en ocasiones, también la identificación presuntiva del agente causal^{17,26,31}. La recuperación de *Aspergillus* de una muestra de biopsia o de fluidos corporales habitualmente estériles debe interpretarse como diagnóstica de aspergilosis invasiva (aunque la mayoría de las especies de *Aspergillus*, salvo *Aspergillus terreus*, se aíslan de manera infrecuente en los hemocultivos). La observación microscópica en muestras clínicas de hifas hialinas tabicadas con ramificaciones en ángulos de unos 45° también es

indicativa de aspergilosis, a pesar de que otros mohos hialinos también pueden presentar similar morfología. *Aspergillus* crece con facilidad en cualquier medio de cultivo micológico que no incluya actidiona. Aunque la identificación de la especie implicada se basa en las características morfológicas de las colonias crecidas en el agar glucosado de Sabouraud u otros medios de cultivo y de la morfología microscópica de los aislamientos, la identificación de *Aspergillus* se ve facilitada con el empleo de técnicas moleculares basadas en la amplificación de determinadas secuencias de ADN por PCR (ITS, β-tubulina, calmodulina, actina, etc.) o por espectrometría de masas (MALDI-TOF MS)^{4,5,7,12,31,36}. Esta identificación molecular es cada vez más necesaria para diferenciar aquellas especies crípticas de *Aspergillus* que tienen una menor sensibilidad a polienos y azoles. La detección de 1,3-β-D-glucano y galactomanano en suero y lavado broncoalveolar facilita el diagnóstico temprano de aspergilosis invasiva en pacientes con inmunodeficiencias graves, aunque su utilidad es variable según el grupo concreto de pacientes, y las enfermedades y factores subyacentes que les predisponen a sufrir una aspergilosis. Tienen una utilidad mayor en pacientes con neoplasias hematológicas y receptores de precursores hematopoyéticos, mientras que su validez se reduce en enfermos críticos y en receptores de trasplante de órgano sólido^{7,25,32,35,42}. La detección de ADN de *Aspergillus* en las muestras clínicas es una técnica prometedora, pero necesitada de una adecuada estandarización^{6,27,36}.

La prevención de las aspergilosis invasivas es fundamental en los pacientes de riesgo más alto, que deben ser alojados en habitaciones que estén dotadas de sistemas de filtrado de aire para minimizar la exposición a los conidios de *Aspergillus*. También deben establecerse medidas protectoras para evitar la exposición a *Aspergillus* a través de la ropa, los alimentos o las visitas, tanto del personal sanitario como de familiares. Además, se deben realizar todas las medidas necesarias para que el paciente se recupere de la neutropenia o disminuya la inmunodepresión que padece.

El voriconazol por vía intravenosa durante varias semanas, y posteriormente por vía oral, es el tratamiento farmacológico de elección de la aspergilosis invasiva (tabla 3). Como alternativa en pacientes que no toleran el voriconazol o cuando este no es efectivo, una formulación lipídica de anfotericina B o una candina por vía intravenosa pueden ser eficaces. En las lesiones pulmonares extensas o cavitadas y en las aspergilosis diseminadas con afectación cerebral debe considerarse el tratamiento combinado de voriconazol con anfotericina B liposómica o con una candina. Siempre que sea posible, se aconseja medir la concentración sérica de voriconazol para evitar la infradosificación y la toxicidad farmacológica. En infecciones por *Aspergillus flavus* y *Aspergillus terreus* se debe considerar la posible resistencia de estas especies a la anfotericina B. Otras especies, como *Aspergillus lentulus* y *Aspergillus calidoustus*, tienen una sensibilidad disminuida al voriconazol y a otros triazoles, por lo que el tratamiento debe realizarse con anfotericina B o candidinas. La terapia con anfotericina B inhalada puede ser útil como adyuvante del tratamiento sistémico. La resección quirúrgica

Tabla 2
Factores y pacientes en riesgo de sufrir una aspergilosis invasiva

Factores
Neutropenia
Alteración de la capacidad fagocítica
Disminución de la inmunidad celular
Uso de corticoides y otros inmunosupresores
Rotura de barreras mucocutáneas
Exposición ambiental (concentración de conidias)
Pacientes
Enfermos con neutropenia (< 500 neutrófilos/mm ³ durante más de 10 días); leucemia mieloide aguda, síndrome mielodisplásico o alotrasplante de progenitores hematopoyéticos
Pacientes con tratamiento inmunosupresor por enfermedad de injerto contra huésped
Receptores de trasplante de órganos sólidos, sobre todo de pulmón y corazón
Pacientes infectados por el VIH sin tratamiento con antirretrovirales y < 100 CD4+/μl
Pacientes con enfermedad granulomatosa crónica
Pacientes tratados con adalimumab, alemtuzumab, infliximab o etanercept
Pacientes críticos no hematológicos
Pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica en tratamiento crónico con corticoides
Enfermos con cirrosis hepática o enfermedad hepática avanzada
Pacientes con cirugía mayor compleja

Tabla 3
Indicaciones terapéuticas de las micosis más relevantes por hongos filamentosos

Micosis o situación clínica	Fármacos antifúngicos							
	AMB	FLC	ITC	PSC	VRC	ANF	CPF	MCF
Sospecha de micosis invasiva	●	○	○	■	●	■	●	■
Pacientes con neutropenia febril	●	○	○	■	●	○	●	■
Aspergilosis	■	○	○	■	●	○	■	■
Escudosporiasis	○	○	○	●	●	○	○	○
Feohifomicosis	●	○	○	■	●	○	○	○
Fusariosis y otras hialohifomicosis	●	○	○	■	●	○	○	○
Mucormicosis	●	○	○	■	○	○	○	○

AMB: anfotericina B; ANF: anidulafungina; CPF: caspofungina; FLC: fluconazol; ITC: itraconazol; MCF: micafungina; PSC: posaconazol; VRC: voriconazol.

Tratamiento: de primera elección (AI-AII) (●); tratamiento alternativo (AIII, BI-BIII) (■); no indicado (C) (○).

Grados de evidencia para realizar las recomendaciones diagnósticas: 1) fortaleza de la recomendación: A (tratamiento útil o fiable, que permite recomendar su uso), B (tratamiento de utilidad moderada, que hace recomendar su uso en algunas ocasiones), y C (tratamiento desaconsejado). 2) Calidad de la evidencia: I (evidencia obtenida de uno o más estudios multicéntricos bien diseñados de casos y controles o de cohortes), II (evidencia obtenida de uno o más estudios de casos y controles o de cohortes realizados en un centro único, de múltiples series o de resultados relevantes de series no controladas), y III (evidencia obtenida de opiniones de expertos, basadas en experiencias clínicas o estudios descriptivos).

Fuente: Chowdhary et al.⁹, 2014; Cornely et al.¹⁰, 2014; Fortún et al.¹⁵, 2011; Pappas et al.²⁹, 2013; Pontón³³, 2008; Pontón y Quindós³⁴, 2009; Revankar y Sutton³⁷, 2010; Tortorano et al.³⁹, 2014; Walsh et al.⁴⁰, 2008.

es muy importante para eliminar áreas necróticas, lesiones perivasculares, del sistema nervioso central o de aspergilomas que cursen con hemoptisis^{15,19,20,33,40}.

Escudosporiasis, fusariosis y otras micosis por hongos filamentosos septados

Las infecciones causadas por hongos filamentosos diferentes de *Aspergillus* afectan sobre todo a personas con inmunodeficiencias, pero su incidencia es mucho menor. Destacan las escudosporiasis y las fusariosis, pero hay un número cada vez mayor de micosis causadas por hongos septados hialinos y dematiáceos que se describen esporádicamente^{21,23,28,34,37}. La entrada de estos hongos suele ser a través de la piel (en muchas ocasiones por traumatismos) o por inhalación de conidios, siendo los senos paranasales y el pulmón los lugares donde se desarrollan los cuadros infecciosos. En personas con inmunodeficiencias, se han descrito otras alteraciones orgánicas únicas o múltiples por diseminación hematogena. Cuando las infecciones son causadas por hongos hialinos se denominan hialohifomicosis, y feohifomicosis cuando las causan hongos dematiáceos. Entre los hongos filamentosos con hifas septadas hialinas, sin pigmentación, destacan *Acremonium*, *Beauveria*, *Fusarium*, *Paecilomyces*, *Penicillium*, *Pseudallescheria*, *Purpureocillium*, *Sarocladium*, *Scedosporium*, *Scopulariopsis* y *Trichoderma*. Algunos desarrollan una conidiación adventicia en los tejidos, con posterior diseminación por la sangre, dando lugar a múltiples lesiones cutáneas y aislándose en los hemocultivos^{11,16,38}. Los hongos dematiáceos tienen hifas septadas y conidios de pigmentación oscura. Entre los dematiáceos destacan *Alternaria*, *Aureobasidium*, *Bipolaris*, *Cladophialophora*, *Curvularia*, *Exophiala*, *Exserohilum*, *Hortaea*, *Lomentospora*, *Phialophora* y *Rhinocladiella*. La mayoría de estas micosis plantean grandes problemas diagnósticos, y la identificación de la especie implicada en muchos casos solo se podrá conseguir con métodos moleculares^{34,37}. La identificación correcta es importante por las grandes diferencias en la sensibilidad a los fármacos empleados en el tratamiento de estas micosis^{4-6,36}.

No hay recomendaciones claras sobre el tratamiento antifúngico que se debe emplear, pero se ha observado que la resección quirúrgica de las lesiones localizadas ayuda a reducir la carga fúngica y mejora el pronóstico. La recuperación de la neutropenia y de la inmunodeficiencia, junto con la reducción de los factores predisponentes y tratamientos concomitantes, son fundamentales para la curación de los pacientes. *Scedosporium apiospermum* y *Scedosporium aurantiacum* son sensibles al voriconazol y al posaconazol, y el tratamiento con voriconazol, solo o con una candina, puede ser exitoso. El posaconazol es una alternativa terapéutica en

los casos en los que no es efectivo el tratamiento anterior (tabla 3). *Lomentospora prolificans* (*Scedosporium prolificans*) es un hongo multirresistente a los antifúngicos habituales y para su tratamiento se requiere la combinación de voriconazol con otros fármacos (terbinafina, una candina, miltefosina, colistina o interferón- γ), sin que pueda garantizarse un resultado satisfactorio^{8,9,39}.

Fusarium suele ser resistente a la anfotericina B y son frecuentes las recurrencias en las fusariosis tratadas con este antifúngico. El voriconazol es más activo y ha dado buenos resultados en fusariosis que no respondían a anfotericina B, aunque también el posaconazol se puede utilizar como tratamiento de rescate (tabla 3). Sin embargo, se han descrito fracasos terapéuticos en las fusariosis por el complejo *Fusarium solani*. La combinación de antifúngicos puede ayudar en el tratamiento de las fusariosis recalcitrantes. Las combinaciones de anfotericina B y voriconazol, de voriconazol y caspofungina u otra candina o terbinafina, o de anfotericina B con una candina o azitromicina, han sido utilizadas con éxito en casos concretos^{14,15,39}.

El tratamiento de otras hialohifomicosis y feohifomicosis es complicado y las indicaciones terapéuticas no están bien establecidas^{29,34,39}. El estudio de la sensibilidad *in vitro* a los antifúngicos de los aislamientos clínicos obtenidos puede ayudar en la elección de estos. El pronóstico de todas estas micosis es extremadamente grave, y la ausencia de un tratamiento antifúngico óptimo hace que la adopción de medidas preventivas en los pacientes de alto riesgo sea obligatoria.

Mucormicosis

Las mucormicosis son enfermedades poco frecuentes, pero su incidencia ha aumentado en pacientes con *diabetes mellitus* y cetoacidosis, y en los receptores de trasplantes de órganos, en ocasiones en asociación con el uso creciente de candidinas, fluconazol, itraconazol o voriconazol, que no son activos frente a los mucorales. Las mucormicosis suelen ser difíciles de diagnosticar y de tratar, por lo que se asocian a una elevada mortalidad (50-90%), según el tipo de enfermo. La mayoría de las mucormicosis están causadas por el género *Rhizopus*, pero otros géneros como *Lichtheimia* (*Absidia*), *Apophysomyces*, *Cunninghamella*, *Mucor*, *Rhizomucor* y *Saksenaea* se describen con cierta frecuencia^{3,18,41}. Durante mucho tiempo ha predominado la creencia equivocada de que el tratamiento antifúngico de las mucormicosis es el mismo con independencia de la especie implicada. Sin embargo, se ha observado que existen variaciones cualitativamente importantes en la actividad *in vitro* de los fármacos antifúngicos frente a los mucorales, que podrían permitir diferentes aproximaciones terapéuticas^{10,13,18,41}.

Las mucormicosis se adquieren por inhalación, ingesta, contaminación de heridas o inoculación traumática de esporangiosporas ambientales (tabla 1). La presencia hospitalaria de esas esporas y su diseminación a través de los sistemas de aire acondicionado o por el polvo que se genera durante las obras de construcción es un problema importante para los pacientes hospitalizados con inmunodeficiencias. Las mucormicosis son enfermedades muy parecidas en su presentación clínica a las aspergilosis, pero su progresión es más agresiva. La diabetes mellitus descompensada (cetoacidosis diabética) o mal controlada, las inmunodeficiencias, la mielosupresión, las neoplasias hematológicas y la insuficiencia renal son enfermedades que predisponen a sufrir una mucormicosis. Los pacientes que reciben tratamientos prolongados o con dosis altas de corticoides, los que reciben múltiples transfusiones de sangre o los dializados con sobrecarga de hierro, debido al empleo de deferoxamina (un quelante de hierro y aluminio), también son más propensos a desarrollar mucormicosis^{2,13,34}.

Las mucormicosis tienen un pronóstico aciago que exige tomar medidas diagnósticas y terapéuticas intensivas. Las técnicas radiológicas convencionales son de poca utilidad en el diagnóstico de las mucormicosis invasivas, sobre todo en pacientes con neutropenia profunda y prolongada. Sin embargo, la tomografía axial computarizada de alta resolución y la resonancia magnética son bastante útiles en el diagnóstico de las formas clínicas rinoorbitocerebrales, pulmonares, digestivas y diseminadas. Sin embargo, es muy difícil diferenciar una mucormicosis pulmonar de una aspergilosis pulmonar invasiva, ya que ambas producen una angioinvasión, trombosis y necrosis perivascular. Las imágenes incluyen la presencia de micronódulos, de un nódulo solitario o de múltiples nódulos, masas, consolidaciones, abscesos, derrame pleural, cavitaciones y hemorragias. El signo del halo es precoz, y como hallazgo tardío puede aparecer una cavitación (signo del menisco o de semiluna). El derrame pleural y los infiltrados pulmonares nodulares múltiples pueden orientar al diagnóstico de una mucormicosis^{10,13,34}.

El diagnóstico de laboratorio se basa en la toma de biopsias de los tejidos infectados para realizar un examen microscópico directo, la evaluación anatomopatológica y el cultivo microbiológico. La confirmación etiológica precisa el aislamiento del hongo mediante cultivo o la demostración de la presencia del ADN fúngico mediante técnicas moleculares. En el examen microscópico directo se observan hifas hialinas anchas, no tabicadas, con ramificaciones irregulares en ángulo recto (90°), como si fuesen cintas que se pliegan y retuercen, a diferencia de las hifas de *Aspergillus*, *Lomentospora*, *Scedosporium* o *Fusarium*, que son más estrechas y uniformes, tabicadas y con ramificaciones dicótomas en ángulo agudo (<45°). También pueden emplearse técnicas de inmunohistoquímica mediante anticuerpos monoclonales que permiten diferenciar los mucorales de otros hongos filamentosos, como *Aspergillus*, *Lomentospora*, *Scedosporium* o *Fusarium*. El aislamiento en cultivo es fundamental para apoyar los hallazgos histológicos, conocer la identidad del agente etiológico y estudiar su sensibilidad *in vitro* a los antifúngicos. Para mejorar el rendimiento de las muestras clínicas cultivadas en el laboratorio, estas se deben desmenuzar y cortar con un bisturí con sumo cuidado, y así evitar la rotura de las hifas de los mucorales, que son muy frágiles. No deben triturarse ni homogeneizarse. Los mucorales crecen en pocas horas (18–48 h) en forma de colonias algodonosas que cubren toda la superficie de la placa^{13,17,26}. La identificación clásica se basa en el análisis microscópico del micelio y de las esporas asexuales y sexuales que producen. La incubación a temperaturas diferentes, como 25, 30 y 37 °C, puede ser útil para identificar algunos de los principales géneros de los mucorales. La esporulación puede estimularse sembrando los aislamientos obtenidos en medios de cultivo deficientes en nutrientes. Sin embargo, algunos mucorales, como *Apophysomyces* y *Saksenaia*, son esporuladores muy pobres

o incluso pueden no esporular si las condiciones de cultivo no son óptimas. Lamentablemente, el 1,3-β-D-glucano no se detecta en las muestras clínicas de los pacientes con mucormicosis porque no está presente en la pared de los mucorales. La amplificación de secuencias de ADN mediante PCR y su posterior secuenciación permiten identificar el mucoral presente en los tejidos o en el cultivo; no obstante, en tejidos fijados con parafina se puede degradar el ADN, lo que imposibilita la correcta amplificación mediante PCR^{5,10,17,31,33}.

Para el tratamiento de la mucormicosis se recomienda una formulación lipídica de anfotericina B, combinada o no con una candina, acompañada de amplio desbridamiento quirúrgico del tejido necrótico (tabla 3). Además, se debe corregir la enfermedad de base o los factores predisponentes, sobre todo la acidosis metabólica, y disminuir la dosis de corticoides que recibe el paciente. El tratamiento debe mantenerse hasta que desaparece la sintomatología y se resuelven las lesiones visualizadas por técnicas radiológicas. Una alternativa terapéutica es el empleo de posaconazol, solo o en combinación con una candina, terbinafina o anfotericina B. En ocasiones, también puede ser útil el empleo de interferón-γ o factores estimulantes de colonias, y de oxígeno hiperbárico, así como deferriprona y deferasirox en pacientes con cetoacidosis o sobrecarga de hierro^{10,13,34}.

Conclusiones

La frecuencia de las micosis por hongos filamentosos está aumentando en grupos de pacientes muy concretos que habitualmente presentan una inmunodeficiencia en mayor o menor grado. La mayoría de estas enfermedades enfermedades se observan en pacientes con neoplasias hematológicas o en receptores de progenitores hematopoyéticos. Sin embargo, algunas de estas micosis emergentes pueden describirse en pacientes con otras enfermedades, como la diabetes descompensada, o en asociación con factores médicos, como el tratamiento prolongado con corticoides. En la mayoría de los casos el diagnóstico es difícil, y es importante que el clínico sospeche su presencia en pacientes con factores de riesgo o con profilaxis con antifúngicos, con manifestaciones compatibles con una micosis, pero sin datos de imagen o laboratorio que la respalden. La alta mortalidad de las aspergilosis, las fusariosis y, sobre todo, de las mucormicosis y escedosporiasis, hace necesario el inicio precoz del tratamiento. El voriconazol juega un papel determinante en el éxito del tratamiento de aspergilosis, escedosporiasis, fusariosis y otras hialohifomicosis. En las mucormicosis, es la anfotericina B en formulación lipídica la más utilizada, y el posaconazol, una alternativa prometedora. Sin embargo, en algunas infecciones por mucorales, en muchas feohifomicosis y en las micosis causadas por *Lomentospora prolificans*, no existe un tratamiento adecuado, aunque se ha descrito la eficacia en casos clínicos concretos de diferentes combinaciones entre anfotericina B, voriconazol y candidinas u otros antifúngicos.

Un diagnóstico rápido y certero de estas micosis, la adecuada prevención y el alcance de un tratamiento eficaz son retos importantes para los profesionales de la salud enfrentados a las micosis invasivas por hongos filamentosos.

Financiación

Guillermo Quindós ha recibido financiación en los cinco últimos años de proyectos concedidos por la Universidad del País Vasco/Euskal Herriko Unibertsitatea (UFI11/25), Gobierno Vasco/Eusko Jaurlaritz (GIC12 210-IT-696-13), Gobierno de España (PI11/00203 y SAF2013-47570-P), Fundación Jesús de Gangoiti, Astellas Pharma, Merck, Sharp & Dohme y Pfizer S. L. U.

Conflicto de intereses

Javier Pemán ha participado en los cinco últimos años en el asesoramiento y en conferencias científicas de Astellas Pharma, Gilead Sciences, Teva, Merck, Sharp & Dohme y Pfizer S. L. U.

Guillermo Quindós ha participado en los cinco últimos años en el asesoramiento y en conferencias científicas de Astellas Pharma, bioMérieux España, Elsevier, Esteve Hospital, Gilead Sciences, Merck, Sharp & Dohme y Pfizer S. L. U.

Bibliografía

- Alastruey-Izquierdo A, Mellado E, Peláez T, Pemán J, Zapico S, Alvarez M, et al. FILPOP Study Group. Population-based survey of filamentous fungi and antifungal resistance in Spain (FILPOP Study). *Antimicrob Agents Chemother*. 2013;57:3380–7.
- Álvarez F, Fernández-Ruiz M, Aguado JM. Hierro e infección fúngica invasiva. *Rev Iberoam Micol*. 2013;30:217–25.
- Álvarez E, Stchigel AM, Cano J, Sutton DA, Fothergill AW, Chander J, et al. Molecular phylogenetic diversity of the emerging mucoralean fungus *Apophysomyces*: Proposal of three new species. *Rev Iberoam Micol*. 2010;27:80–9.
- Arendrup MC, Bille J, Dannaoui E, Ruhnke M, Heussel CP, Kibbler C. ECIL-3 classical diagnostic procedures for the diagnosis of invasive fungal diseases in patients with leukemia. *Bone Marrow Transplant*. 2012;47:1030–45.
- Ayats J, Martín-Mazuelos E, Pemán J, Quindós G, Sánchez F, García-Rodríguez J, et al. Recomendaciones sobre el diagnóstico de la infección fúngica invasora de la Sociedad Española de Microbiología Clínica y Enfermedades Infecciosas (SEIMC). Actualización 2010. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2011;29:e1–15.
- Balajee SA, Borman AM, Brandt ME, Cano J, Cuenca-Estrella M, Dannaoui E, et al. Sequence-based identification of *Aspergillus*, *Fusarium* and mucorales species in the clinical mycology laboratory: Where are we and where should we go from here? *J Clin Microbiol*. 2009;47:877–84.
- Baron EJ, Miller JM, Weinstein MP, Richter SS, Gilligan PH, Thomson RB Jr, et al. A guide to utilization of the microbiology laboratory for diagnosis of infectious diseases: 2013 recommendations by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and the American Society for Microbiology (ASM). *Clin Infect Dis*. 2013;57:e22–121.
- Caira M, Girmenia C, Valentini CG, Sanguinetti M, Bonini A, Rossi G, et al. Scedosporiosis in patients with acute leukaemia: A retrospective multicenter report. *Haematologica*. 2008;93:104–10.
- Chowdhary A, Meis JF, Guarro J, de Hoog GS, Kathuria S, Arendrup MC, et al. ESCMID and ECMM joint clinical guidelines for the diagnosis and management of systemic phaeoophomycosis: Diseases caused by black fungi. *Clin Microbiol Infect*. 2014;20 Suppl 3:47–75.
- Cornely OA, Arikian-Akdagli S, Dannaoui E, Groll AH, Lagrou K, Chakrabarti A, et al. ESCMID and ECMM joint clinical guidelines for the diagnosis and management of mucormycosis 2013. *Clin Microbiol Infect*. 2014;20 Suppl 3:5–26.
- Cortez KJ, Roilides E, Queiroz-Telles F, Meletiadiis J, Antachopoulos C, Knudsen T, et al. Infections caused by *Scedosporium* spp. *Clin Microbiol Rev*. 2008;21:157–97.
- De Hoog GS, Guarro J, Gené J, Figueras MJ. Atlas of Clinical Fungi. 3rd ed. Utrecht: Centraalbureau voor Schimmelcultures; 2009 (CD-ROM).
- Del Palacio A, Pontón J, Guarro J, Quindós G. Guía de bolsillo de las zigomicosis invasoras. Bilbao: Revista Iberoamericana de Micología-Asociación Española de Micología; 2008.
- Fanci R, Pini G, Bartolesi AM, Pecile P. Refractory disseminated fusariosis by *Fusarium verticillioides* in a patient with acute myeloid leukaemia relapsed after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: A case report and literature review. *Rev Iberoam Micol*. 2013;30:51–3.
- Fortún J, Carratalá J, Gavalda J, Lizaola M, Salavert M, de la Cámara R, et al. Grupo de Estudio de Micología Médica de la SEIMC (GEMICOMED). Recomendaciones sobre el tratamiento de la enfermedad fúngica invasiva por *Aspergillus* spp. y otros hongos filamentosos de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC). Actualización 2011. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2011;29:435–54.
- Gilgado F, Cano J, Gené J, Guarro J. Molecular phylogeny of the *Pseudallescheria boydii* species complex: Proposal of two new species. *J Clin Microbiol*. 2005;43:4930–42.
- Guarner J, Brandt ME. Histopathologic diagnosis of fungal infections in the 21st century. *Clin Microbiol Rev*. 2011;24:247–80.
- Guarro J, Chander J, Álvarez E, Stchigel AM, Robin K, Dalal U, et al. *Apophysomyces variabilis* infections in humans. *Emerg Infect Dis*. 2011;17:134–5.
- Hamil RJ. Amphotericin B formulations: A comparative review of efficacy and toxicity. *Drugs*. 2013;73:919–34.
- Herbrecht R, Denning DW, Patterson TF, Bennett JE, Greene RE, Oestmann JW, et al. Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. *N Engl J Med*. 2002;347:408–15.
- Kantarcioğlu AS, de Hoog GS, Guarro J. Clinical characteristics and epidemiology of pulmonary pseudallescheriasis. *Rev Iberoam Micol*. 2012;29:1–13.
- Karageorgopoulos DE, Vouloumanou EK, Ntziora F, Michalopoulos A, Rafailidis PI, Falagas ME. Beta-D-glucan assay for the diagnosis of invasive fungal infections: A meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2011;52:750–70.
- Kauffman CA, Pappas PG, Patterson TF. Fungal infections associated with contaminated methylprednisolone injections. *N Engl J Med*. 2013;368:2495–500.
- Lamoth F, Cruciani M, Mengoli C, Castagnola E, Lortholary O, Richardson M, et al. Third European Conference on Infections in Leukemia (ECIL-3). β -Glucan antigenemia assay for the diagnosis of invasive fungal infections in patients with haematological malignancies: A systematic review and meta-analysis of cohort studies from the Third European Conference on Infections in Leukemia (ECIL-3). *Clin Infect Dis*. 2012;54:633–43.
- Marchetti O, Lamoth F, Mikulska M, Viscoli C, Verweij P, Bretagne S, et al. ECIL recommendations for the use of biological markers for the diagnosis of invasive fungal diseases in leukemic patients and hematopoietic SCT recipients. *Bone Marrow Transplant*. 2012;47:846–54.
- Mayayo Artal E. Diagnóstico histopatológico de las micosis. *Rev Iberoam Micol*. 2004;21:1–9.
- Mengoli C, Cruciani M, Barnes RA, Loeffler J, Donnelly JP. Use of PCR for diagnosis of invasive aspergillosis: Systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2009;9:89–96.
- Nucci M, Anaissie E. *Fusarium* infections in immunocompromised patients. *Clin Microbiol Rev*. 2007;20:695–704.
- Pappas PG, Kontoyiannis DP, Perfect JR, Chiller TM. Real-time treatment guidelines: Considerations during the *Exserohilum rostratum* outbreak in the United States. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013;57:1573–6.
- Pemán J, Cantón E, Quindós G, Eraso E, Alcoba J, Guinea J, et al. Epidemiology, species distribution and in vitro antifungal susceptibility of fungaemia in a Spanish multicentre prospective survey. *J Antimicrob Chemother*. 2012;67:1181–7.
- Pemán J, Martín-Mazuelos E, Rubio MC, editores. Guía práctica de identificación y diagnóstico en Micología Clínica. 2.ª ed. Bilbao: Revista Iberoamericana de Micología-Asociación Española de Micología; 2008 (CD-ROM).
- Pfeiffer CD, Fine JP, Safdar N. Diagnosis of invasive aspergillosis using a galactomannan assay: A meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2006;42:1417–27.
- Pontón J. Guía de bolsillo de la Aspergilosis invasora. 2.ª ed. Bilbao: Revista Iberoamericana de Micología-Asociación Española de Micología; 2008.
- Pontón J, Quindós G. Guía de bolsillo de las micosis invasoras en los pacientes oncohematológicos. Bilbao: Asociación Española de Micología; 2009.
- Quindós G, Eraso E, Ezpeleta G, Pemán J, Sanchez Reus F. State of the art in the laboratory methods for the diagnosis of invasive fungal diseases. En: Kon K, Rai M, editores. *Microbiology for surgical infections: Diagnosis, prognosis and treatment*. Whaltam, Maryland: Academic Press/Elsevier; 2014. p. 281–97.
- Quindós G, Eraso E, López Soria LM, Ezpeleta G. Enfermedad fúngica invasora: ¿Diagnóstico micológico convencional o molecular? *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2012;30:560–71.
- Revankar SG, Sutton DA. Melanized fungi in human disease. *Clin Microbiol Rev*. 2010;23:884–928.
- Rodríguez-Tudela JL, Berenguer J, Guarro J, Kantarcioğlu AS, Horre R, de Hoog GS, et al. Epidemiology and outcome of *Scedosporium prolificans* infection, a review of 162 cases. *Med Mycol*. 2009;47:359–70.
- Tortorano AM, Richardson M, Roilides E, van Diepeningen A, Caira M, Munoz P, et al. ESCMID and ECMM joint clinical guidelines on diagnosis and management of hyalohyphomycosis: *Fusarium* spp., *Scedosporium* spp. and others. *Clin Microbiol Infect*. 2014;20 Suppl. 3:27–46.
- 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.
- Walther G, Pawłowska J, Alastruey-Izquierdo A, Wrzosek M, Rodríguez-Tudela JL, Dolatabadi S, et al. DNA barcoding in Mucorales: An inventory of biodiversity. *Persoonia*. 2013;30:11–47.
- Zou M, Tang L, Zhao S, Zhao Z, Chen L, Chen P, et al. Systematic review and meta-analysis of detecting galactomannan in bronchoalveolar lavage fluid for diagnosing invasive aspergillosis. *PLoS One*. 2012;7:e43347.