

## PONENCIAS

### A) MICOSIS EMERGENTES

#### Micosis emergentes

Ferrán Sánchez

Servicio de Microbiología, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona

En microbiología, el concepto de emergente, hace referencia a todos aquellos microorganismos o infecciones de nueva aparición o que han aumentado su incidencia rápidamente. Entendiéndose que un agente o infección son de nueva aparición, cuando antes eran inexistentes o se desconocían, no se habían visto en una determinada área geográfica, afectaban a otros hospedadores o a otra población de características diferentes o cuando daban lugar a otras manifestaciones o cuadros clínicos. Aunque, evidentemente, no se trata de hablar del caso raro o excepcional, sino de aquellas situaciones con potencial epidémico y morbi-mortalidad valorable.

Para que exista la condición de emergente debe aparecer una población de microorganismos que sea capaz de infectar y causar enfermedad en el hombre. Habitualmente esta población surge en respuesta a la acción de una serie de factores de presión o es importada desde su hábitat natural. Pero en otras ocasiones es el propio huésped humano, el que sometido a una inmunosupresión, habitualmente iatrogénica, facilita su infección y/o permite la proliferación del microorganismo. Pero, por otro lado, existen múltiples factores relacionados que modulan esta situación, tanto facilitando su difusión, como favoreciendo su control (factores de índole sanitaria).

De entre los hongos con potencial patogénico para el hombre, existen 22 (7%) que se consideran emergentes, si bien hay otros muchos que podrían cumplir gran parte de las premisas exigidas para ser así considerados. Entre los hongos emergentes, encontramos a hongos patógenos primarios u oportunistas que, ya eran conocidos agentes de micosis o lo habían sido en un pasado más o menos lejano, pero que han aumentado considerablemente su incidencia, ya sea a nivel global, en áreas geográficas concretas o en determinadas poblaciones de riesgo. También encontramos a aquellos hongos que han pasado de ser un caso excepcional a convertirse en un problema sanitario y a otros que han sido descritos recientemente. En la tabla aparece el listado de los principales agentes de micosis emergentes y el motivo o las particularidades que han justificado su inclusión en esta lista.

#### HONGO

<i>Candida albicans</i>	Candidemia nosocomial asociada a catéter
<i>Candida dubliniensis</i>	Candidosis oral en HIV+ y sida
<i>Candida</i> spp	Susceptibilidad reducida o resistencia a imidazólicos
<i>Cryptococcus neoformans</i>	Incidencia creciente en sida en países en desarrollo
<i>Blastoschizomyces capitatus</i>	IFI en onco-hematología refractaria al tratamiento
<i>Trichosporon</i> spp	IFI en onco-hematología refractaria al tratamiento
<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	Fungemia asociada a tratamientos probióticos
<i>Malassezia</i> spp	Fungemias asociadas a catéter nutrición parenteral
<i>Aspergillus fumigatus</i>	Aspergilosis pulmonar invasiva en trasplantados
<i>Aspergillus</i> spp	Aspergilosis de adquisición nosocomial
<i>Scedosporium</i> spp	Infecciones "aspergillus-like" de difícil tratamiento
<i>Fusarium</i> spp	Brotos epidémicos en inmunodeprimidos
<i>Paecilomyces</i> spp	Queratitis y endoftalmitis
<i>Acremonium</i> spp	Queratitis y endoftalmitis
Dermatofitos	Reemergencia de los dermatofitos antropófilos
Hongos dematiaceos	Feohifomicosis refractarias al tratamiento
Mucorales	Mucormicosis pulmonar en onco-hematología
<i>Histoplasma capsulatum</i>	Brotos epidémicos y reactivaciones en sida
<i>Coccidioides immitis</i>	Brotos epidémicos asociados a movimientos de tierras
<i>Blastomyces dermatitidis</i>	Brotos epidémicos en viajeros
<i>Penicillium marneffei</i>	Infección diseminada en sida
<i>Pneumocystis jirovecii</i>	Neumonía grave en HIV +
Microsporidios	Diarrea e infección sistémica en inmunodeprimidos

#### Micosis emergentes: visión del clínico y perspectiva temporal

Miguel Salavert Lletí

Unidad de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario La Fe, Valencia

La epidemiología clínica de la infección fúngica invasiva (IFI) ha cambiado en sus aspectos cuantitativo y cualitativo durante los últimos 30 años. La incidencia se ha incrementado, tanto en los datos procedentes de los estudios clínicos como de los encontrados en series de autopsias, y la población de enfermos en riesgo de padecer una IFI se ha expandido incluyendo una amplia lista de situaciones clínicas. Muy especialmente estos enfermos comprenden los pacientes con neoplasias oncohematológicas, trasplantados de progenitores hematopoyéticos (TPH), sometidos a trasplante de un órgano sólido (TOS), con infección por VIH o sida, receptores de tratamientos inmunosupresores o de nuevas terapias biológicas (anticuerpos monoclonales), críticos y sometidos a cirugía mayor, pero también aquellos en edades extremas de la vida, como los ancianos o los prematuros. Los dispositivos médicos, instrumentales o protésicos, de acceso intravascular (catéteres), ortopédicos (artroplastias), endoluminales (como sondas), y de muchos otros tipos han modificado con toda seguridad la patogenia y complejidad de manejo de estas infecciones, especialmente las de origen nosocomial. Aunque las especies de *Candida* y de *Aspergillus* han englobado aproximadamente el 87-95 % de las causas de estas IFI, la etiología de las mismas se cree que está cambiando o al menos modificándose de forma progresiva. Por un lado, han aumentado las infecciones causadas por especies no-*albicans* de *Candida* e incluso se han comunicado en mayor número infecciones por especies de *Aspergillus* no-*fumigatus*, hechos que tienen importancia trascendental en el tratamiento antifúngico tanto empírico como dirigido de las mismas, por el peculiar perfil de resistencia de algunas de estas "otras" especies. Más llamativo, aunque aún no bien calibrado, está siendo el fenómeno de comunicación de mayor número de IFI por otros géneros y especies de levaduras (no-*Candida*) y de mohos (no-*Aspergillus*), como, por ejemplo: *Trichosporon*, *Blastoschizomyces*, *Saccharomyces*, zigomicetos, *Fusarium*, *Scedosporium*, feohifomicetos y algunos más. La razón exacta de esta percepción de posibles cambios no está clara, aunque es probable que, entre varios factores, la presión selectiva ejercida por las profilaxis antifúngicas en los pacientes con alto riesgo de IFI y por los tratamientos antimicóticos prolongados con los clásicos y nuevos antifúngicos ha tenido un papel preponderante en este giro ecológico "emergente".

El término de "infección emergente", excesivamente sobre-utilizado en los últimos tiempos, tal vez no es completamente fidedigno y exacto para explicar lo que está ocurriendo. Esta adjetivación se ha usado para denotar aquellas infecciones que han aparecido de forma nueva en determinadas poblaciones, o para realzar las (ya conocidas) que se han incrementado rápidamente en su incidencia o en un área geográfica concreta. La posibilidad de un aumento en frecuencia en el futuro próximo o el carácter de resistencia a múltiples antimicrobianos también han complicado la semántica de este término.

Lo realmente "emergente" no es el aspecto cuantitativo sino cualitativo, y como consecuencia de los cambios producidos en los huéspedes, algunos de estos hongos, que eran bien conocidos y perfectamente descritos desde antaño por los micólogos básicos y clínicos, y considerados ambientales, contaminantes, colonizadores, inofensivos, poco o raramente patógenos, han pasado a ser causa de IFI muy graves con importante morbimortalidad, en algunos casos superior al 75-90%.

Con todo ello, en la actualidad dado su peculiar comportamiento *proteiforme* en clínica humana y el frecuente perfil de multiresistencia antifúngica que exhiben algunos géneros y especies, con la consiguiente dificultad de disponer de tratamientos realmente eficaces, se hace fundamental ahora más que nunca una estrecha colaboración y comunicación entre el micólogo y el clínico. De esta relación biunívoca, elemento clave que sobrevolará durante todo el Fórum Micológico de San Juan (Alicante), depende la capacidad de mejorar los resultados en los procedimientos diagnósticos y en las estrategias terapéuticas de forma suficiente para modificar el infausto pronóstico que caracteriza a estas IFI "emergentes".

---

## PONENCIAS

---

### B) UTILIDAD PRÁCTICA DE LAS PRUEBAS DE SENSIBILIDAD IN VITRO A LOS ANTIFÚNGICOS

---

#### Utilidad práctica de las pruebas de sensibilidad in vitro a los antifúngicos

M<sup>a</sup> José Linares Sicilia

Departamento de Microbiología. Facultad de Medicina, Universidad de Córdoba, Córdoba

La disponibilidad de pruebas de sensibilidad estandarizadas a los antifúngicos, así como la definición de puntos de corte ha hecho posible establecer la correlación entre resultados obtenidos *in vitro* con la evolución clínica en el caso de antifúngicos tales como fluconazol e itraconazol en pacientes con candidiasis orofaríngea. Aunque en el caso de las micosis invasoras, en las que los enfermos suelen estar inmunodeprimidos esta utilidad es menor pero constituye un factor más, a tener en cuenta a la hora de enfocar el tratamiento del enfermo.

Las pruebas de sensibilidad a los antifúngicos puede tener una mayor utilidad en determinados casos, como por ejemplo en cepas procedentes de enfermos en los que se ha producido un fracaso terapéutico, en cepas de enfermos que han recibido profilaxis antifúngica previa y en cepas pertenecientes a especies poco frecuentes, de las que no se conoce su espectro de sensibilidad *in vitro*. En estas situaciones, el estudio de sensibilidad puede ayudar a elegir la mejor alternativa antifúngica y ofrecer información para aumentar la dosis e incluso elegir una terapia combinada. Por otro lado deben realizarse estudios epidemiológicos periódicos para determinar la sensibilidad de las especies implicadas en las distintas infecciones y de este modo poder establecer así un tratamiento empírico. Para realizar estos estudios se deberían usar los métodos estandarizados tales como NCCLS (también hoy denominado CLSI), NCCLS-like y EUCAST o los métodos comercializados (Sensititre<sup>®</sup> Yeast One y Ettest), además sería aconsejable que se efectuasen en instituciones sanitarias con experiencia y con un control de calidad estricto.

#### Utilidad clínica de las pruebas de sensibilidad a los antifúngicos

Félix Gutiérrez, Mar Masiá

Unidad de Enfermedades Infecciosas, Hospital General Universitario de Elche, Elche, Alicante

La gravedad de las infecciones fúngicas invasoras, el reconocimiento de especies de hongos resistentes, el desarrollo de pruebas para determinar la sensibilidad *in vitro* a los antifúngicos y la disponibilidad de nuevos fármacos justifican sobradamente el interés de microbiólogos y clínicos en incorporar las pruebas de sensibilidad a los antifúngicos a la práctica clínica. Los esfuerzos para disponer de procedimientos estandarizados, reproducibles y clínicamente relevantes permitieron en la pasada década el desarrollo de la metodología NCCLS M27-A y el establecimiento por primera vez de puntos de corte para la definición de sensibilidad y resistencia de *Candida albicans* a fluconazol e itraconazol. Aunque estos puntos de corte se establecieron teniendo como base la evolución clínica de los pacientes con infección VIH y candidiasis oroesofágica, existen datos que indican que pueden ser también aplicables a otros pacientes con candidiasis oroesofágica y, en el caso del fluconazol, a pacientes no-neutropénicos con candidemia.

Las pruebas de sensibilidad a los antifúngicos han ganado popularidad en los últimos años. Los métodos de laboratorio para estudiar la sensibilidad a las levaduras se han perfeccionado y se ha avanzado significativamente en el desarrollo y estandarización de los procedimientos para estudiar la sensibilidad a hongos filamentosos. Sin embargo, existe todavía mucha controversia sobre su utilidad clínica y no son aceptadas universalmente como estándar asistencial. En la mayoría de los laboratorios de Microbiología no se realizan "de rutina". El beneficio clínico de la realización de las pruebas de sensibilidad a antifúngicos no ha sido todavía demostrado, pero podría traducirse en un uso más eficiente de los antifúngicos disponibles que potencialmente mejoraría los resultados, evitaría toxicidad y reduciría el gasto farmacéutico. Antes de incorporar estas pruebas a la práctica clínica, microbiólogos y clínicos deberían asegurarse de que los procedimientos se realizan en "tiempo real" para que sus resultados puedan influir en las decisiones clínicas. Es también importante tener presente que la mayoría de la información sobre correlación entre sensibilidad *in vitro* a antifúngicos y evolución clínica se refiere a *Candida* spp. y a fluconazol, y ha sido obtenida con la metodología NCCLS M27-A. Es por tanto imprescindible reconocer las limitaciones para interpretar los resultados de sensibilidad para otros fármacos y ser extraordinariamente cauteloso en la interpretación de los puntos de corte a fluconazol cuando se emplean métodos diferentes de los estandarizados. Con los datos disponibles la mayoría de las Guías de Práctica Clínica recomienda realizar las pruebas de sensibilidad de antifúngicos en infecciones invasoras por *Candida* spp, especialmente en infecciones producidas por especies diferentes de *C. albicans*, y en los pacientes que no responden a los tratamientos convencionales.