

# Infección y colonización por *Scedosporium prolificans*

Leyre López, Lourdes Gaztelurrutia, Manuel Cuenca-Estrella<sup>a</sup>, Araceli Monzón<sup>a</sup>, Jorge Barrón, Jose Luis Hernández y Raquel Pérez

Servicio de Microbiología. Hospital de Cruces. Baracaldo. Vizcaya.

<sup>a</sup>Unidad de Micología. Centro Nacional de Microbiología. Instituto de Salud Carlos III. Majadahonda. Madrid.

**FUNDAMENTO.** *Scedosporium prolificans* es un hongo filamentoso dematiáceo causante de un amplio espectro de infecciones en el hombre, con una gravedad y pronóstico relacionado con el estado inmunitario del paciente.

**MÉTODO.** Revisamos las historias clínicas de los pacientes con aislamiento de *S. prolificans* de diferentes muestras durante el período 1990-2000. La identificación del hongo se hizo por su aspecto macro y microscópico y para la concentración mínima inhibitoria se utilizó microdilución en caldo según el método del National Committee for Clinical Laboratory Standard (NCCLS).

**RESULTADOS.** *S. prolificans* fue aislado en 15 pacientes, ocho de ellos con fibrosis quística de páncreas y el hallazgo de *S. prolificans* en sus vías respiratorias altas no implicó un empeoramiento de su situación habitual. Entre los siete restantes, hubo cinco pacientes hematológicos con neutropenia y dos inmunocompetentes con infección cutánea y endocarditis respectivamente. Cuatro de los cinco casos con neutropenia fallecieron por sepsis fulminante y se aisló *S. prolificans* de los hemocultivos realizados pocos días antes de su muerte; el quinto paciente neutropénico tuvo una neumonía bilateral con evolución favorable, probablemente debido a la recuperación de su neutropenia. Entre los inmunocompetentes, la evolución fue buena en el caso de infección cutánea, sin embargo la paciente con endocarditis falleció cuatro días después de comenzado el tratamiento antifúngico. Todas las cepas estudiadas fueron resistentes a amfotericina, 5 fluorocitosina, fluconazol, itraconazol, voriconazol, miconazol y terbinafina.

**CONCLUSIONES.** *S. prolificans* es un hongo patógeno que coloniza la vía aérea de los pacientes con fibrosis quística y además puede causar diferentes tipos de infección, cuya gravedad y pronóstico están en función del estado inmunitario del paciente. Por la resistencia de este hongo a los antifúngicos, las opciones terapéuticas son limitadas y solamente con la recuperación de la neutropenia y con la cirugía en el caso de las infecciones localizadas en inmunocompetentes se ha logrado la curación de estas infecciones.

**Palabras clave:** *Scedosporium prolificans*, infección, colonización.

Correspondencia: Dra. L. López Soria.  
Servicio de Microbiología Clínica.  
Hospital de Cruces.  
Plaza de Cruces,12.  
48903 Baracaldo.Vizcaya.

Manuscrito recibido el 27-3-2001; aceptado el 28-5-2001.

*Enferm Infect Microbiol Clin* 2001; 19: 308-313

Infection and colonization by *Scedosporium prolificans*

**BACKGROUND.** *Scedosporium prolificans* is a dematiaceous fungus that is known to cause a wide spectrum of infections in humans, bearing a severity and a prognosis that is related with the patient's immune status.

**METHODS.** A retrospective review was made of the clinical charts of all patients who developed positive *S. prolificans* cultures in our centre from 1990 to 2000. Isolates were identified by colonial morphology and microscopic features. The *in vitro* susceptibility was evaluated using the microdilution method according to NCCLS.

**RESULTS.** *S. prolificans* was isolated in 15 patients. Eight were affected with cystic fibrosis and the isolation of *S. prolificans* in their airways did not worsen their clinical status.

Among the remaining 7 cases there were five leukemic patients with neutropenia and two immunocompetent hosts with cutaneous infection and endocarditis. Four of five neutropenic patients died of sudden sepsis and *S. prolificans* was isolated from blood cultures made a few days before their death, and the fifth neutropenic case suffered a bilateral pneumonia with improving course probably due to recovery from neutropenia. As to the immunocompetent group the clinical course was good in the cutaneous infection case, but the endocarditis case died four days after the antifungal therapy was started. All the isolates tested were found to be resistant to amphotericin, 5 flucytosine, fluconazole, itraconazole, voriconazole, miconazole and terbinafine.

**CONCLUSIONS.** *Scedosporium prolificans* is a fungal pathogen that colonizes the airways of patients affected with cystic fibrosis. It can also cause a wide variety of infections, whose severity and prognosis depends on the patient's immune status. Due to the resistance of this fungus to antifungal drugs, the therapeutic options are limited. Only with the correction of neutropenia and surgery in local infections in immunocompetent hosts it has been possible to cure these infections.

**Key words:** *Scedosporium prolificans*, infection, colonization.

## Introducción

*Scedosporium prolificans* es un hongo feoide hifomicto (microorganismo con hifas de paredes gruesas y pigmentadas, antiguamente conocido como hongo dematiáceo) que se encuentra ampliamente distribuido en la naturaleza como saprofita telúrico<sup>1</sup>. El primer aislamiento en humanos fue realizado en 1984 por Malloch y Salkin<sup>2</sup>, en una biopsia ósea procedente de un niño con osteomielitis postraumática. Estos autores propusieron el nombre de *S. inflatum* para este patógeno. Sin embargo, en 1991 se descubrió que este hongo era idéntico a

una especie descrita varias décadas antes y conocida como *Lomentospora prolificans*, por lo que se propuso un nuevo nombre, *S. prolificans*<sup>3</sup>. Desde entonces el espectro clínico de este patógeno ha aumentado considerablemente y se asemeja al producido por *S. apiospermum*, forma asexual de *Pseudallescheria boydii*. Así se han comunicado casos de infecciones osteoarticulares relacionadas con traumatismo previo, en niños y jóvenes inmunocompetentes<sup>4</sup>. También se han descrito sinusitis después de una extracción dentaria, endoftalmitis tras intervención oftalmológica y lesiones cutáneas<sup>5-7</sup>. La importancia de este patógeno ha aumentado en los últimos años, ya que puede causar infecciones diseminadas en inmunodeprimidos, especialmente en pacientes neutropénicos<sup>8,9</sup>. Estas infecciones suelen causar la muerte del enfermo, si éste no recupera su sistema inmunitario<sup>10</sup>. Así mismo, *S. prolificans* se ha aislado como colonizante transitorio o permanente del aparato respiratorio de pacientes con patología respiratoria crónica, particularmente en aquellos con fibrosis quística de páncreas<sup>11-13</sup>.

Debe destacarse que las infecciones por *S. prolificans* muestran una prevalencia más elevada en nuestro país que en otras zonas geográficas, sin que exista una explicación para este fenómeno<sup>8,9</sup>. Además, todas las cepas de esta especie son resistentes *in vitro* a los antifúngicos que se utilizan en la práctica clínica<sup>14</sup>. De esta forma el mal pronóstico de las infecciones diseminadas por *S. prolificans*, su resistencia a los antifúngicos y su alta prevalencia en España han contribuido para que exista interés en ampliar los conocimientos clínicos y microbiológicos de las infecciones por este hongo, con la intención de mejorar su diagnóstico y de proponer nuevas estrategias terapéuticas.

Presentamos una revisión clínico-microbiológica, de todos los pacientes con infección o colonización por *S. prolificans* diagnosticados en nuestro hospital desde 1990, año en que publicamos nuestro primer caso<sup>15</sup>.

## Material y métodos

### Pacientes y muestras

Revisamos retrospectivamente las historias clínicas de todos los pacientes con aislamiento de *S. prolificans* durante el período 1990-2000 recogiendo los datos microbiológicos, terapéuticos y evolutivos. El Hospital de Cruces es un hospital terciario de 893 camas, con unidad de trasplante, grandes quemados, neurocirugía y cirugía cardíaca, entre otras especialidades.

Las muestras fueron procesadas en nuestro laboratorio siguiendo criterios establecidos para estudio de bacterias aerobias, anaerobias y hongos<sup>16</sup>. Para los hemocultivos utilizamos el sistema Bactec 660 y a partir del año 1994 el 9240 (Becton Dickinson).

### Micología y estudio de sensibilidad a los antifúngicos

Siete cepas procedentes de enfermos con infección por *S. prolificans* se enviaron al servicio de Micología del Centro Nacional de Microbiología, Instituto de Salud Carlos III. En este servicio se confirmó la identificación de las cepas mediante la utilización de ágaros morfológicos y exámenes microscópicos directos<sup>1</sup>; así mismo se realizaron los estudios de sensibilidad.

El medio empleado para los estudios de sensibilidad fue RPMI 1640 con L-glutamina, tamponado a pH 7,0 con ácido morfolinopropansulfónico (MOPS) 0,165M y con NaOH 10M (Oxoid), el cual fue complementado con 18 g de glucosa por litro (RPMI-2% glucosa)<sup>17</sup>.

Los antifúngicos se obtuvieron en forma de polvo valorado y fueron disueltos según las instrucciones del fabricante. Se hicieron pruebas de sensibilidad con los siguientes antifúngicos: anfotericina B (Sigma, Aldrich Química, Madrid, España), 5-fluorocitosina (Sigma, Aldrich Química), fluconazol (Pfizer, Madrid, España), itraconazol (Janssen Farmacéutica, Madrid, España), terbinafina (Novartis Farmacéutica, Barcelona, España) y miconazol (Janssen Farmacéutica).

El método utilizado en los estudios de sensibilidad fue la microdilución en caldo siguiendo las directrices del *National Committee for Clinical Laboratory Standard* (NCCLS), documento M38-P<sup>18</sup>. Se emplearon placas estériles de 96 pocillos de fondo plano (Costar, Cultek, Madrid, España). Estas placas se prepararon con diluciones seriadas de los antifúngicos, salvo en los pocillos de los controles de esterilidad y crecimiento. Los inóculos fueron preparados según el siguiente protocolo: las cepas se sembraron en tubos con medio sólido agar patata-dextrosa (Oxoid); a la semana de incubación se raspó suavemente la superficie de la colonia y se añadieron 10 ml de agua destilada estéril; tras esto las suspensiones se transfirieron a tubos con agua destilada y se preparó un inóculo inicial de 1-5 x 10<sup>6</sup> con la ayuda de una cámara de recuento celular (Neubauer-improved, Brand, Merck, Madrid, España). Tras esto, el inóculo inicial se diluyó 1:10 en agua destilada estéril con lo que se obtuvo el inóculo final a una concentración 0,5-2,5 x 10<sup>5</sup> unidades formadoras de colonias/ml. Se dispensaron 100 µl de este inóculo por pocillo, y las placas se incubaron a 35°C en una atmósfera húmeda. Las placas se leyeron con ayuda de un espejo a las 24, 48 y 72 horas de incubación.

La concentración mínima inhibidora (CMI) fue definida como la concentración más baja de antifúngico que inhibía totalmente el crecimiento del hongo. *Paecilomyces variotii* (ATCC22319) y *Aspergillus fumigatus* (ATCC9197) se emplearon como cepas control en los estudios de sensibilidad con la intención de monitorizar la reproducibilidad de los mismos.

## Resultados

Durante el período de tiempo 1990-2000 se aisló *S. prolificans* en 68 muestras clínicas correspondientes a 15 pacientes. Siete de estos pacientes presentaban signos y síntomas de infección; en los 8 restantes fue considerado como colonizante.

### Grupo 1. Pacientes con infección por *S. prolificans*

Entre 1990 y 1998 se diagnosticaron 7 pacientes con infección por *S. prolificans* (seis varones y una mujer), con edades comprendidas entre los 23 y 67 años. Cinco de ellos eran pacientes hematológicos y los otros dos inmunocompetentes. Los resultados se exponen en la tabla 1.

#### Caso 1

Paciente de 43 años con leucemia aguda mieloide, que al séptimo día del segundo ciclo de quimioterapia presentó aplasia y fiebre. Fue tratado con ceftazidima, amikacina, teicoplanina y anfotericina. Doce días más tarde desarrolló una neumonía intersticial bilateral, siendo los hemocultivos realizados hasta ese momento y el lavado broncoalveolar negativos. Una semana después aparece una lesión purpúrica en mandíbula derecha y comienza con grave disnea, hipotensión y fracaso renal, falleciendo 24 horas después. Se aisló *S. prolificans* de los hemocultivos extraídos 72 y 12 horas antes de su fallecimiento.

#### Caso 2

Paciente de 54 años con leucemia aguda mieloide que durante el segundo ciclo de quimioterapia y en situación

de aplasia medular comenzó con fiebre que fue tratada empíricamente con antibióticos de amplio espectro. Al cabo de 2 días presentó un rápido deterioro con fracaso renal agudo, obnubilación, rigidez de nuca y parálisis facial, falleciendo a las 24 horas. Se aisló *S. prolificans* en los hemocultivos extraídos 24 y 48 horas antes de su muerte.

#### Caso 3

Caso previamente publicado<sup>19</sup>. Paciente de 33 años con leucemia aguda que después de un ciclo de quimioterapia y neutropenia grave, presentó lesiones cutáneas eritematosas en tórax y extremidades, fiebre y neumonía bilateral. Se le administraron antibióticos y anfotericina liposomal. Del lavado broncoalveolar se aisló *S. prolificans*. La fiebre persistió hasta que se recuperó de su neutropenia. El paciente evolucionó favorablemente y fue trasplantado 4 meses más tarde sin posteriores aislamientos de *S. prolificans*.

#### Caso 4

Paciente de 32 años con leucemia linfoide aguda que al mes de iniciar tratamiento quimioterápico presentó aplasia, fiebre sin focalidad y dolores óseos. A pesar del tratamiento antibiótico el paciente empeoró y aparecieron lesiones cutáneas violáceas en tórax y alteración de pares craneales. Dos días más tarde falleció por shock séptico. Se aisló *S. prolificans* de un hemocultivo extraído 3 días antes de su fallecimiento.

#### Caso 5

Paciente de 23 años con leucemia aguda linfoide, fiebre y aplasia postquimioterapia. Fue tratado con antibióticos de amplio espectro y anfotericina liposomal. Al sexto día

del ingreso apareció un *rash* petequial generalizado y lesiones violáceas con halo eritematoso en antebrazo y espalda, falleciendo dos días más tarde por shock séptico. Los tres hemocultivos tomados el día de su ingreso fueron negativos y se aisló *S. prolificans* de los extraídos 24 y 48 horas antes de su muerte.

#### Caso 6

Caso ya publicado<sup>8,15</sup>. Paciente de 67 años que a la sexta semana de haber sido intervenida por un recambio valvular aórtico comenzó con fiebre, dolor lumbar y confusión. Posteriormente desarrolló un cuadro meníngeo y en la tomografía axial computarizada (TAC) cerebral se observó una captación en base de cráneo indicativa de proceso infeccioso o inflamatorio. De una serie de seis hemocultivos se aisló *S. prolificans* y se comenzó tratamiento con anfotericina y fluconazol, falleciendo a los 30 días de su ingreso.

#### Caso 7

Paciente de 42 años que acudió al servicio de urgencias por accidente laboral el 7 de marzo de 1997. Presentaba fractura-luxación abierta y contaminada en tobillo izquierdo, así como herida extensa, profunda y con bordes necróticos a lo largo de la extremidad inferior izquierda. Quince días más tarde se le practicó una segunda intervención para desbridamiento de los tejidos necrosados, amputación de quinto y cuarto dedo de pie y cobertura mediante injertos. A partir de esta fecha el paciente comenzó con fiebre, supuración y aislamientos repetidos de las heridas e injertos de *S. prolificans*, asociado a *Fusarium solani* y a *A. fumigatus* hasta el 29 de abril y *S. prolificans* asociado a *F. solani* durante mes y medio más. Hasta entonces los cultivos para bacterias fueron

TABLA 1. Infecciones por *Scedosporium prolificans*

Caso edad/ sexo	Enfermedad de base	Factores predisponentes	Infección	Clínica	Lugar de aislamiento (número de muestras)	Tratamiento específico y duración	Evolución / TF
1 43/V	LAM	Neutropenia grave QT	Diseminada	Fiebre Neumonía bilateral Lesión cutánea	Sangre (5)	Anfotericina/18d G-CFS/1d	Muerte/ 1 mes
2 54/V	LAM	Aplasia QT	Diseminada	Fiebre Meningismo Fracaso renal agudo	Sangre (4)	No	Muerte/ 3 días
3 33/V	LAL	Neutropenia QT	Neumonía	Fiebre Neumonía bilateral Lesiones cutáneas	LBA (1)	Anfotericina / 16 días	Buena
4 32/V	LAL	Neutropenia QT	Diseminada	Fiebre Multineuritis craneal Lesiones cutáneas	Sangre (1)	Anfotericina /1 d G-CFS/1d	Muerte/ 4 días
5 23/V	LAL	Aplasia QT	Diseminada	Fiebre Lesiones cutáneas	Sangre (2)	Anfotericina/ 8 días	Muerte/ 8 días
6 67/M	Valvulopatía aórtica	Recambio valvular	Endocarditis	Fiebre Meningismo	Sangre (6)	Anfotericina/4d Fluconazol/4d	Muerte/ 2 meses
7 42/V	No	Traumatismo Pierna catastrófica	Localizada en extremidad inferior izquierda	Fiebre Dolor	Heridas injertos (26)	Limpieza quirúrgica Anfotericina/7d Fluconazol/20d Nistatina/20d Itraconazol/3 m	Buena

V: varón; M: mujer; LAM: leucemia aguda mieloide; LAL: leucemia aguda linfoide; QT: quimioterapia; LBA: lavado broncoalveolar; G-CFS: factor estimulante de colonias de granulocitos.

negativos. En la resonancia magnética realizada se constató la presencia de edema en grupos musculares de la pierna, además de zonas en la membrana interósea sugestivas de abscesos y no se observó osteomielitis. Fue tratado primero con anfotericina durante 7 días, después con fluconazol y nistatina (20 días) para continuar con itraconazol durante un período de 3 meses más. Después de este episodio el paciente ingresó varias veces por secuelas ortopédicas y para cirugía reparadora y en una ocasión por infección de partes blandas por *Streptococcus* beta hemolítico del grupo B, siendo los cultivos para hongos negativos.

## Grupo 2. Pacientes colonizados por *S. prolificans*

Representa un grupo de 8 pacientes con fibrosis quística de páncreas, en los que se aisló *S. prolificans* de 24 muestras de esputo (tabla 2). Su edad media era de 20,7 años (9-29 años) y llevaban con su enfermedad 12,6 años de media (mínimo 1 y máximo 24 años).

Todos los pacientes habían recibido antes del primer aislamiento de *S. prolificans* antibióticos orales y en aerosol; corticoides orales y/o inhalados 7/8, e itraconazol 4/8 (casos 1, 3, 5 y 7). Estos cuatro últimos clínicamente presentaban un cuadro compatible con aspergilosis broncopulmonar alérgica.

No hubo relación entre el aislamiento de *S. prolificans* y una peor evolución clínica, y tampoco supuso un cambio en la terapéutica habitual.

En la tabla 3 presentamos los resultados de la sensibilidad a los antifúngicos de las cepas de los pacientes infectados. Son todas ellas resistentes a anfotericina, 5 fluorocitosina, fluconazol, itraconazol, voriconazol, miconazol y terbinafina.

## Discusión

*S. prolificans* es un patógeno emergente que se encuentra en el suelo<sup>1</sup>, y dentro de los hospitales se ha aislado de la tierra de los tiestos<sup>20</sup> y más recientemente del aire de una habitación de un paciente con leucemia<sup>21</sup>. En España desde el año 1991 se han publicado 24 casos de infección por *S. prolificans*. Excepto una paciente inmunocompetente con endocarditis sobre prótesis valvular, todos los casos fueron pacientes hematológicos. La forma de presentación fue diseminada en 18 pacientes, meningoencefalitis en dos e infecciones respiratorias en tres<sup>8-10,15,19,21-29</sup>. Todos ellos han sido casos aislados, excepto un brote de infección nosocomial que afectó a 4 pacientes de un hospital de Asturias, coincidiendo con obras<sup>22</sup>. También se han descrito 12 casos de colonización respiratoria<sup>11-13,30</sup>.

En la última década hemos recogido en nuestro hospital un total de 8 colonizaciones respiratorias en pacientes con fibrosis quística de páncreas y 7 infecciones.

Los pacientes hematológicos, por su neutropenia prolongada y uso de antibióticos y antifúngicos son los más afectados por este hongo; es menos frecuente en pacientes con sida<sup>23</sup>. Como ocurre en el resto de las series, la mayoría de nuestros casos (5/7) son pacientes neutropénicos con leucemia aguda en tratamiento con quimioterapia y que han recibido antibióticos y antifúngicos.

Se ha relacionado como posible vía de entrada el catéter de Hickman<sup>31</sup>, así como la punción lumbar<sup>24</sup>. La coincidencia de un brote nosocomial con la realización de obras de un hospital<sup>22</sup>, o el aislamiento del hongo en una habitación de un paciente<sup>21</sup>, hace pensar también en la vía aérea como probable fuente de infección.

El perfil clínico y patológico de nuestros casos neutropénicos es homogéneo y similar a los ya publicados. Estos

TABLA 2. Colonizaciones por *Scedosporium prolificans*

Caso Sexo	Edad en el momento del diagnóstico de FQP	Edad en el momento del aislamiento	Tratamiento previo a la fecha de aislamiento y vía de administración	Número de aislamientos	Función pulmonar*	Modificación en el tratamiento habitual	Evolución
1 V	1 mes	11 años	ATB oral e inhalado Corticoides oral Itraconazol oral	7	Estable	No	Buena
2 V	14 años	29 años	ATB oral e inhalado Corticoides oral	8	Estable	No	Buena
3 M	4 meses	11 años	ATB oral e inhalado Corticoides oral Itraconazol oral	1	Estable	No	Buena
4 V	2 meses	23 años	ATB oral e inhalado	3	Estable	No	Buena
5 V	6 meses	9 años	ATB oral e inhalado Corticoides oral e inhalado Itraconazol oral	1	Estable	No	Buena
6 M	27 años	28 años	ATB oral e inhalado Corticoides inhalado	1	Estable	No	Buena
7 M	20 años	28 años	ATB oral e inhalado Corticoides oral e inhalado Itraconazol oral	2	Ligera exacerbación	No	Buena
8 V	3 años	27 años	ATB oral e inhalado Corticoides oral e inhalado	1	Estable	No	Buena

\*Referido a clínica, espirometría y radiografía de tórax; ATB: antibiótico; V: varón; M: mujer; FQP: fibrosis quística de páncreas.

TABLA 3. Estudio de sensibilidad de las siete cepas de *Scedosporium prolificans* causantes de infección

Caso	CMI en µg/ml de los antifúngicos						
	ANB	5-FC	FLZ	ITZ	VRZ	MCZ	TBF
1	>16	>128	>64	>8	>8	>128	16
2	>16	>128	>64	>8	>8	>128	16
3	>16	>128	>64	>8	>8	>128	16
4	>16	>128	>64	>8	>8	>128	16
5	>16	>128	>64	>8	>8	>128	16
6	>16	>128	>64	>8	>8	>128	16
7	>16	>128	>64	>8	>8	>128	16

ANB: anfotericina B; 5-FC: 5-fluorocitosina; FLZ: fluconazol; ITZ: itraconazol; VRZ: voriconazol; MCZ: miconazol; TBF: terbinafina; CMI: concentración mínima inhibitoria.

pacientes desarrollan una infección diseminada con afectación multiorgánica fulminante y fallecen a pesar del tratamiento antifúngico. La fiebre es una constante en todos ellos y a pesar de la extracción de hemocultivos seriados desde su inicio, el aislamiento de *S. prolificans* es prácticamente *premortem* (casos 1, 2, 4, 5). Las lesiones cutáneas se identifican como lesiones nodulares eritematosas múltiples de diferente tamaño y necróticas en el centro<sup>8</sup> y en algunos casos dolorosas<sup>25</sup>. Los estudios histológicos muestran la presencia de hifas<sup>25,26</sup>. Cuatro de nuestros pacientes neutropénicos presentaron lesiones cutáneas, bien de tipo exantema generalizado (casos 3, 4 y 5) o bien nódulos violáceos únicos o múltiples (casos 1, 4 y 5), pero en ninguno de ellos se hizo estudio histológico ni microbiológico. A pesar de que la afectación pulmonar es frecuente<sup>8</sup>, tuvieron infiltrados pulmonares dos de nuestros pacientes y en el caso 3 con evolución favorable, probablemente por la recuperación de su neutropenia.

Los casos de infección en inmunocompetentes siempre van precedidos de un traumatismo, con predilección por cartílago y articulaciones. Cuando se trata de aislamientos de muestras superficiales como drenajes o úlceras cutáneas, es difícil distinguir si se trata de colonización o infección<sup>4</sup>. Así sucede en nuestro caso 7, en el que además se aisló junto con *A. fumigatus* y *F. solani*. Probablemente los tres hongos estuvieran en igual medida implicados en el proceso inflamatorio de las lesiones. Además de la limpieza quirúrgica fue necesaria la administración de antifúngicos durante 3 meses para conseguir la negativización de los cultivos y la mejoría clínica del paciente, y este tratamiento se prolongó durante un mes más.

A diferencia de la afectación osteoarticular, los casos de endocarditis son poco frecuentes y revisando la literatura hemos encontrado un caso en un paciente heroinómano asociado a artritis séptica de cadera. En este caso el diagnóstico fue clínico, con aislamiento del hongo a partir de la articulación<sup>32</sup>.

En los pacientes con fibrosis quística el uso crónico de antibióticos selecciona la flora resistente y favorece la colonización de sus vías respiratorias por hongos filamentos, principalmente por *Aspergillus* spp.<sup>33</sup>. También los hongos pertenecientes al género *Scedosporium* van adquiriendo mayor relevancia y en una serie francesa *S. apiospermum* ocupa el segundo lugar<sup>34</sup>. En nuestro país, sin embargo, se ha descrito la colonización en estos pacientes por *S. prolificans*<sup>12</sup>. En nuestro hospital la prevalencia de *Aspergillus* spp. en 105 pacientes con esta enfermedad controlados por el servicio de Neumología

Infantil durante los últimos 10 años es del 40%, pero no conocemos la prevalencia real de *S. prolificans*, ya que rutinariamente no realizamos una búsqueda selectiva de este microorganismo y el crecimiento de *Aspergillus* spp. podría enmascarar su presencia. Hemos encontrado *S. prolificans* en 8/105 pacientes (7,6%), en todos ellos asociado a *Aspergillus* spp. y la mayoría de ellos (7/8) llevaban una media de 14 años con su enfermedad.

En cuanto a las implicaciones clínicas de la presencia de *Scedosporium* spp. en la vía aérea de los pacientes con fibrosis quística, se ha sugerido que *S. apiospermum* podría producir patología<sup>34</sup>. En una serie de 9 pacientes colonizados por *S. prolificans* y presentada por el Hospital Vall d'Hebrón de Barcelona, sólo uno de ellos presentó una exacerbación de su neumopatía que superó tras tratamiento antifúngico<sup>12</sup>. En todos nuestros casos el aislamiento de este hongo coincidió con un control rutinario sin que se objetivara empeoramiento en su situación clínica.

Conocemos las consecuencias de la colonización por *Aspergillus* spp. en pacientes con fibrosis quística y trasplante pulmonar y su presencia en las vías aéreas no implica mayor riesgo de infección que en otros pacientes<sup>35</sup>, quizás esto sea debido a que se administran antifúngicos antes del trasplante una vez conocida la colonización por este microorganismo. Sin embargo, son pocos los trabajos publicados sobre colonización de vías aéreas por *S. prolificans* y su importancia ante la posibilidad de trasplante pulmonar está por definir.

Desconocemos el fármaco de elección y la duración del tratamiento en las infecciones por *S. prolificans*. Las pruebas de sensibilidad a los fármacos, sea cual sea el procedimiento utilizado<sup>31</sup>, muestran su resistencia a los antifúngicos, y nuestros resultados muestran, además, resistencia *in vitro* al voriconazol. Así mismo, otros triazoles y las equinocandinas parecen no tener actividad *in vitro* frente a este patógeno<sup>36</sup>.

La neutropenia es el factor determinante en el desarrollo de la infección invasora por *S. prolificans*, por lo que la recuperación de la misma, y las medidas de control microbiológico ambiental de las habitaciones donde ingresan los pacientes neutropénicos pueden ser el arma más eficaz frente a estas infecciones. En las infecciones localizadas con la limpieza quirúrgica y el drenaje, junto con la administración intravenosa y/o intraarticular de anfotericina, se ha logrado en algunos casos la curación del paciente, mientras que en otros ha sido necesario la amputación del miembro<sup>4</sup>.

Recientemente se ha estudiado la asociación de terbinafina-itraconazol obteniendo una CMI dentro del rango de los niveles alcanzables en sangre<sup>37</sup>. El sinergismo de estos dos fármacos abre un nuevo campo de investigación, y la experimentación animal y los ensayos clínicos valorarán la eficacia de esta combinación en las infecciones fúngicas de difícil tratamiento como la infección por *S. prolificans*.

## Bibliografía

1. Salkin IS, McGinnis MR, Dykstra MJ, Rinaldi MG. *Scedosporium inflatum*, an emerging pathogen. J Clin Microbiol 1988; 26: 498-503.
2. Malloch D, Salkin IF. A new species of *Scedosporium* associated with osteomyelitis in humans. Mycopathology 1984; 21: 247-255.
3. Guého E, de Hoog GS. Taxonomy of the medical species of *Pseudallescheria* and *Scedosporium*. J Mycol Med 1991; 118: 3-9.
4. Wilson CM, O'Rourke EJ, McGinnis MR, Salkin IF. *Scedosporium inflatum*: Clinical spectrum of a newly recognized pathogen. J Infect Dis 1990; 161: 102-107.
5. Chikhani L, Dupont B, Guilbert F, Improvisi L, Corre A, Bertrand JC. Uncommon fungal maxillary sinusitis of dental origin due to *Scedosporium prolificans*. Rev Stomatol Chir Maxillofac 1995; 96: 66-69.
6. Moriarty AP, Crawford GJ, McAllister IL, Constable IJ. Fungal corneoscleritis complicating beta-irradiation-induced scleral necrosis following pterygium excision. Eye 1993; 7: 525-528.
7. Guillam PS, Gurswami A, Taira JW. Localized cutaneous infection by *Scedosporium prolificans* (*inflatum*). Int J Dermatol 1997; 36: 297-299.
8. Berenguer J, Rodríguez Tudela JL, Richard C, Álvarez M, Sanz MA, Gaztelurrutia L, et al. Deep infections caused by *Scedosporium prolificans*. A report on 16 cases in Spain and a review of the literature. *Scedosporium prolificans* Spanish study group. Medicine 1997; 76: 256-265.
9. Battle J, Motié M, Balanza R, Guardia R, Ortiz R. Disseminated infection caused by *Scedosporium prolificans* in a patient with acute multilineal leukemia. J Clin Microbiol 2000; 38: 1.694-1.695.
10. Bouza E, Muñoz P, Vega L, Rodríguez-Creixems M, Berenguer J, Escudero A. Clinical response of *Scedosporium prolificans* fungemia associated with reversal of neutropenia following administration of granulocyte colony-stimulating factor. Clin Infect Dis 1996; 23: 192-193.
11. Del Palacio A, Cuétara MS, Lumbreras C, González A, Gómez C. Colonización transitoria por *Scedosporium prolificans* (*inflatum*) en enferma sometida a trasplante hepático. Enferm Infect Microbiol Clin 1994; 12: 523-524.
12. García E, Rodríguez V, Gartner S, Gené J. Aislamiento de *Scedosporium prolificans* en pacientes afectados de fibrosis quística. Enferm Infect Microbiol Clin 1998; 16: 488-489.
13. Sánchez Alor G, Martín Cadena P, Jaurena J, Carpintero Y, Valle A, Mendaza P, et al. Sobre el trabajo «Colonización/infección de injerto pulmonar por *Scedosporium inflatum*». Enferm Infect Microbiol Clin 1998; 16: 251.
14. Cuenca-Estrella M, Ruiz Díez B, Martínez Suárez JV, Monzón A, Rodríguez-Tudela JL. Comparative *in vitro* activity of voriconazole (UK-109,496) and six other antifungal agents against clinical isolates of *Scedosporium prolificans* and *Scedosporium apiospermum*. J Antimicrob Chemother 1999; 43: 149-151.
15. Guarro J, Gaztelurrutia L, Marín J, Bárcena J. *Scedosporium inflatum*, un nuevo hongo patógeno. A propósito de dos casos con desenlace fatal. Enferm Infect Microbiol Clin 1991; 9: 557-560.
16. Murray PR, Baron EJ, Pfaffer MA, Tenover FC, Yolken RH. Manual of Clinical Microbiology (6<sup>th</sup> ed). Washington: P Murray Co, 1996.
17. Cuenca-Estrella M, Díaz Guerra TM, Mellado E, Rodríguez-Tudela JM. Influence of glucose supplementation and inoculum size of the growth kinetics and antifungal susceptibility testing of *Candida* sp. J Clin Microbiol 2001; 39: 525-532.
18. National Committee of Clinical Laboratory Standards.1998. Reference method of broth dilution antifungal susceptibility testing of conidium-forming filamentous fungi. Proposed standard M38-P. National Committee for Clinical Laboratory Standards, Wayne, Pa.
19. García-Ruiz JC, Amutio E, Hernández I, Álvarez C, Floristán F, Zuazúa I, et al. Clinical resolution of *Scedosporium prolificans* pneumonia associated with treatment with liposomal amphotericin B in a patient with acute leukemia. Rev Iberoam Micol 1998; 15: 158-159.
20. Summerbell RC, Krajden S, Kane J. Potted plants in hospitals as reservoirs of pathogenic fungi. Mycopatología 1989; 106: 13-22.
21. Idígoras P, García-Arenzana JM, Sáenz JR, Piñeiro L, Marín J. Aislamiento de *Scedosporium prolificans* en el aire de la habitación de un paciente con leucemia e infección diseminada por dicho hongo. Enferm Infect Microbiol Clin 2000; 18: 68.
22. Álvarez M, López Ponga B, Rayón C, García Gala J, Rosón Porto MC, González M, et al. Nosocomial outbreak caused by *Scedosporium prolificans* (*inflatum*): Four fatal cases in leukemic patients. J Clin Microbiol 1995; 33: 3.290-3.295.
23. González- Praetorius A, Del Palacio A, Pérez Pomata MT, Díaz M, Pérez Simón M, Alén MJ, et al. Fungemia por *Scedosporium prolificans* (*inflatum*) en un paciente con SIDA. Enferm Infect Microbiol Clin 1998; 16: 382-383.
24. Madrigal V, Alonso J, Bureo E, Figols FK, Salesa R. Fatal meningoencephalitis caused by *Scedosporium inflatum* (*Scedosporium prolificans*) in a child with lymphoblastic leukemia. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1995; 14: 601-603.
25. Cuétara MS, Del Palacio A, Sánchez-Godoy P, Wiñelmi I, Calvo MT, Espinel-Ingroff A. Nódulo eritematoso en una enferma hematológica. Enferm Infect Microbiol Clin 2000; 18: 287-288.
26. Marín J, Sanz MA, Sanz GF, Guarro J, Martínez ML, Prieto M, et al. Disseminated *Scedosporium inflatum* infection in a patient with acute myeloblastic leukemia. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1991; 10: 759-761.
27. Idígoras P, López Lopategui C, García-Arenzana JM, Díaz de Tuesta JL, Marín González J. Infección diseminada por *Scedosporium inflatum*. Enferm Infect Microbiol Clin 1993; 11: 285.
28. Tapia M, Richard C, Baro J, Salesa R, Figols J, Zurbano F, Zubizarreta A. *Scedosporium inflatum* infection in immunocompromised haematological patients. Br J Haematol 1994; 87: 212-214.
29. Salesa R, Burgos A, Ondivela R, Richard C, Quindós J, Pontón J. Fatal disseminated infection by *Scedosporium inflatum* after bone marrow transplantation. Scand J Infect Dis 1993; 25: 389-393.
30. Aranguena LG, Zurbano F, Cifrián JM, Golpe R, García M, Jiménez A. Colonización/infección de injerto pulmonar por *Scedosporium inflatum*. Enferm Infect Microbiol Clin 1997; 15: 437-438.
31. Wood GM, McCormack JG, Muir DB, Ellis DH, Ridley MF, Pitchard R, Harrison M. Clinical features of human infection with *Scedosporium inflatum*. Clin Infect Dis 1992; 14: 1.027-1.033.
32. Toy EC, Rinaldi MG, Savitch CB, Leibovitch ER. Endocarditis and hip arthritis associated with *Scedosporium inflatum*. South Med J 1990; 83: 957-960.
33. Ferrer Marcelles A, Bellver Moreira P, Cobos Barroso N, Liñán Cortés S, Codina Grau G, Fernández Pérez F. Fibrosis quística: estudio microbiológico durante un período de 8 años. Arch Bronconeumol 1995; 31: 494-500.
34. Cimon B, Carrere J, Vinatier JF, Chazalette JP, Chabasse D, Bouchara JP. Clinical Significance of *Scedosporium apiospermum* in patients with cystic fibrosis. Eur J Microbiol Infect Dis 2000; 19: 53-56.
35. Flume PA, Egan TM, Paradowski LJ, Detterbeck FC, Thompson JT, Yankaskas JR. Infectious complications of lung transplantation. Impact of cystic fibrosis. Respir Crit Care Med 1994; 149: 1.601-1.607.
36. Espinel- Ingroff A. Comparison of *in vitro* activities of the new triazole SCH56592 and the echinocandins MK-0991 (L-743,872) and LY303366 against opportunistic filamentous and dimorphic fungi and yeasts. J Clin Microbiol 1998; 36: 2.950-2.956.
37. Meletiadis J, Mouton JW, Rodríguez-Tudela JL, Meis JF, Verweij PE. *In vitro* interaction of terbinafine with itraconazole against clinical isolates of *Scedosporium prolificans*. J Antimicrob Chemother 2000; 44: 470-472.