



Revista Iberoamericana de Micología

www.elsevier.es/reviberoammicol



Caso clínico

Candidiasis invasora en una paciente sometida a retrasplante unipulmonar

Pelayo de Merlo-Martínez*, Reyes Iranzo-Valero y Javier García-Fernández

Servicio Anestesiología y Cuidados Críticos Quirúrgicos, Hospital Universitario Puerta de Hierro, Majadahonda, Madrid, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 10 de octubre de 2011

Aceptado el 6 de diciembre de 2011

Palabras clave:

Infección fúngica invasiva
Retrasplante unipulmonar
Resistencia a equinocandinas
Anidulafungina
Plasmaféresis

RESUMEN

Antecedentes: La pérdida del injerto es un problema potencial para la mayoría de los pacientes con trasplante pulmonar. El retrasplante podría suponer una opción de tratamiento, a pesar de la importante morbilidad y mortalidad asociada a las complicaciones infecciosas. La epidemiología, asociada a la presentación clínica y un tratamiento agresivo temprano, siguen constituyendo la base del tratamiento global de la infección fúngica invasiva.

Caso clínico: Mujer de 29 años que recibe un retrasplante unipulmonar izquierdo por bronquiolititis obliterante terminal (BOS), que desarrolla un cuadro de enfermedad fúngica invasiva por *Candida albicans*. La paciente había recibido profilaxis antifúngica con anfotericina B nebulizada y fue tratada con anidulafungina. Ante la sospecha de rechazo agudo del injerto, se administraron bolos de corticoides y tratamiento con plasmaféresis, lo que produjo un fallo multiorgánico y su posterior fallecimiento. En los hemocultivos se observaron levaduras, con posterior aislamiento de *C. albicans* resistente a fluconazol (concentración mínima inhibitoria [CMI] 128 µg/ml), caspofungina (CMI 8 µg/ml) y micafungina (CMI 4 µg/ml) y sensible a anidulafungina (CMI 0,25 µg/ml) y anfotericina B (CMI 0,5 µg/ml).

Conclusiones: El tratamiento empírico del rechazo agudo del injerto trasplantado mediante bolos de corticoides y tratamiento con plasmaféresis puede suponer un agravamiento de la enfermedad infecciosa subyacente. En pacientes tratados mediante plasmaféresis, podría ser necesario incrementar la dosis habitual de anidulafungina tras la sesión de plasmaféresis. Hasta la fecha, la resistencia a equinocandinas no parece ser un gran problema en el tratamiento de los pacientes con micosis invasivas. Sin embargo, hay un aumento de evidencias de resistencia natural o adquirida, que pueden llevar a un fracaso clínico.

© 2011 Revista Iberoamericana de Micología. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Invasive candidiasis in a lung retransplantation recipient

ABSTRACT

Keywords:

Invasive fungal infection
Single-lung retransplantation
Fungal echinocandin resistance
Anidulafungin
Plasma exchange

Background: Lung-graft loss is a potential problem for the majority of lung-transplant recipients. Retransplantation could be a treatment option, despite significant morbidity and mortality due to infectious complications. The epidemiology, clinical presentation and early treatment are still the basis of the overall approach to the fungal invasive infection after repeated transplant.

Clinical case: This is the case of a 29 year-old woman who underwent a left lung retransplantation due to bronchiolitis obliterans syndrome and developed *Candida albicans* invasive disease. She received the usual prophylaxis with nebulized liposomal amphotericin B and was also treated with anidulafungin. She received corticosteroid therapy and plasma exchange as acute lung transplant rejection was suspected with subsequent progressive deterioration and death. In the culture of blood samples yeasts were isolated, later identified as *C. albicans* resistant to fluconazole, caspofungin and micafungin (MCI 128 µg/ml, 8 µg/ml, 4 µg/ml, respectively) and susceptible to anidulafungin and amphotericin B (MCI 0.25 µg/ml, 0.5 µg/ml, respectively).

Conclusions: The empirical management of acute transplant rejection with corticosteroid boluses and plasma exchange can help to spread the underlying and undiagnosed fungal infection. It is considered that an increase in the regular dose of anidulafungin is necessary after plasma exchange. To date, fungal echinocandin resistance did not seem to be a major cause for concern in the treatment of patients with invasive mycoses. However, there is increasing evidence of natural and acquired resistance resulting in life-threatening infections and clinical failure.

© 2011 Revista Iberoamericana de Micología. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: pelayo@demerlo.com (P. de-Merlo-Martínez).

Las infecciones y el rechazo agudo son las principales complicaciones en el postoperatorio de los pacientes trasplantados. El mayor obstáculo para el éxito a largo plazo del trasplante de pulmón es el rechazo crónico caracterizado histológicamente como bronquiolitis obliterante (BOS), que se produce en cerca de dos terceras partes de los pacientes. Cuando sucede esta pérdida de la función del injerto, el retrasplante puede constituir una opción terapéutica, a pesar de la controversia inicial acerca de las primeras experiencias que informaron de pobres tasas de supervivencia. La información acumulada del retrasplante pulmonar indica que actualmente se trata de una opción más en el manejo terapéutico de estos pacientes, obteniéndose una mayor eficacia en los pacientes con BOS y que se encuentran en una situación clínicamente estable. Sin embargo, tanto el retrasplante unipulmonar, como el bipulmonar están asociados a una elevada morbilidad infecciosa y al desarrollo de infección fúngica invasiva, con una tasa de supervivencia a los 2 años del 53% en el retrasplante unipulmonar.

Caso clínico

Mujer de 29 años de edad sometida a retrasplante pulmonar izquierdo en noviembre del año 2011 por BOS. Entre sus antecedentes personales destacan hipertensión arterial, diabetes mellitus dependiente de la insulina y una fibrosis quística con trasplante pulmonar bilateral en el año 2005. Las principales complicaciones en el primer trasplante consistieron en una infección por citomegalovirus (CMV), BOS evolutiva desde marzo de 2008, aspergilosis pulmonar invasiva—tratada con voriconazol—, insuficiencia renal crónica y cultivos de esputo con aislamiento de *Candida albicans* (sin estudio de sensibilidad) y *Pseudomonas aeruginosa* sensible a piperacilina/tazobactam, colimicina y aztreonam.

El trasplante pulmonar se realiza con un tiempo de isquemia de 5 horas y 40 minutos. Destaca una disección con abundante hemorragia que requiere transfusión de tres concentrados de hemáties y una hipertensión pulmonar tras pinzamiento arterial que se controla con perfusión de noradrenalina, dobutamina y alprostadil.

Llega a la unidad de pacientes críticos estable desde el punto de vista hemodinámico. Conviene destacar el desarrollo de una disfunción temprana del injerto grado 3 con imagen de edema intersticial en el pulmón trasplantado y una relación presión arterial de oxígeno/fracción inspiratoria de oxígeno (PO_2/FiO_2) < 200. Se insta una ventilación de protección pulmonar, manejo conservador de líquidos y control de la hipertensión pulmonar con perfusión de alprostadil. Se realiza ecocardiograma que descarta disfunción ventricular y trombosis de las venas pulmonares. Se inicia el protocolo de inmunosupresión habitual con basiliximab, tacrolimus, micofenolato y corticoides. La profilaxis antibiótica se ajusta al resultado del cultivo de esputo previo al trasplante: ciprofloxacino, piperacilina/tazobactam, colistina inhalada. El ganciclovir se comienza a administrar a las 48 h para la profilaxis de la infección por CMV. La profilaxis antifúngica se realiza con anfotericina B liposómica nebulizada 25 mg/48 h y, además, se añade anidulafungina (200 mg/día el primer día, seguido de 100 mg/24 h por vía intravenosa [i.v.]) desde el primer día del postoperatorio por el aislamiento de *C. albicans* en el esputo preoperatorio y por los factores de riesgo asociados.

A las 48 horas presenta un episodio de febrícula, 23.000 leucocitos/ μ l con procalcitonina de 4,4 ng/ml. Sigue el empeoramiento desde el punto de vista respiratorio, por lo que se realiza traqueostomía al cuarto día de la intervención y posterior biopsia pulmonar que descarta rechazo. Los cultivos de los exudados traqueales y hemocultivos son negativos, así como la antigenemia y la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) de CMV. Ante la progresión del deterioro respiratorio y la posibilidad de rechazo agudo, se decide administrar de forma empírica tres bolos de corticoides de 750 mg metilprednisona en el día 22 del postoperatorio, sin que se observe una clara mejoría y con la aparición de un cuadro de leucopenia (1.120 células/ μ l)

y neutropenia. Ante la ausencia de signos de infección, nueva biopsia pulmonar negativa y el estancamiento respiratorio, se decide iniciar tratamiento contra el posible rechazo humoral con plasmáferesis. En el cultivo del broncoaspirado se aísla *P. aeruginosa* y *Candida krusei*, y en el exudado rectal, *Stenotrophomonas maltophilia*. En este momento se inicia un episodio de febrícula, leucocitosis, procalcitonina de nuevo en ascenso, coagulopatía y plaquetopenia. Se decide suspender la plasmáferesis ante la sospecha de un cuadro infeccioso y se ajusta el tratamiento antimicrobiano: aztreonam, cotrimoxazol, colistina intravenosa, tigeciclina, piperacilina-tazobactam, ganciclovir, anidulafungina, anfotericina B liposómica nebulizada además del tratamiento inmunosupresor con tacrolimus, micofenolato y corticoides. Se notifica el crecimiento de *C. albicans* en la orina y en el catéter intravascular. El ecocardiograma transesofágico es normal, y queda pendiente el resultado del fondo de ojo. El exudado traqueal y los hemocultivos son negativos.

El día 46 del postoperatorio se notifica el crecimiento de *C. albicans* en el hemocultivo, así como de *C. krusei* y *C. albicans* en el exudado bronquial, sin informe de la sensibilidad a antifúngicos. A la vista del deterioro clínico del paciente y la falta de información sobre la sensibilidad antifúngica de los aislamientos, se decide iniciar tratamiento con anfotericina B liposómica intravenosa (250 mg/24 h) y se sustituye la anidulafungina por la micafungina (100 mg/24 h i.v.). El bacilo gramnegativo aislado en los primeros exudados bronquiales se identifica como *P. aeruginosa* sensible a colimicina y ceftazidima, por lo que se añade ceftazidima a la colimicina i.v. y al imipenem.

A pesar de ello, el cuadro séptico de la paciente empeora: 25.000 leucocitos/ μ l, procalcitonina 4,6 ng/ml, 25.000 plaquetas/ μ l, ventilación pulmonar agresiva (FiO_2 0,7; presión máxima de 38–40; frecuencia respiratoria de 22; presión positiva expiratoria final de 10 mmHg, óxido nítrico), fracaso hepático con ascenso de transaminasas, bilirrubina 9 mg/dl, coagulopatía, rectorragias y fracaso renal con tratamiento de reemplazo renal. Se inicia perfusión de corticoides, necesidad de soporte hemodinámico con noradrenalina y dobutamina.

El día 49 del postoperatorio la paciente se encuentra en fracaso multiorgánico con una ventilación mecánica agresiva, óxido nítrico, soporte hemodinámico con fármacos vasoactivos a dosis altas, fracaso renal con tratamiento de reemplazo renal, fracaso hepático con coagulopatía. La paciente fallece en el día 50 del postoperatorio. Se reciben los resultados del antifúngigrama semanas después: *C. albicans* resistente a fluconazol (concentración mínima inhibitoria [CMI] 128 μ g/ml), caspofungina (CMI 8 μ g/ml) y micafungina (CMI 4 μ g/ml) y sensible a anidulafungina (CMI 0,25 μ g/ml) y anfotericina B (CMI 0,5 μ g/ml).

Discusión

La epidemiología asociada a la presentación clínica y el tratamiento agresivo temprano siguen constituyendo la base del manejo global de la infección fúngica invasiva. Son muchas las publicaciones que han identificado los distintos factores de riesgo para el desarrollo de la infección fúngica en los trasplantes de órganos sólidos, así como sus múltiples interrelaciones: factores epidemiológicos y ambientales, factores técnicos relacionados con la cirugía, factores del tratamiento inmunosupresor y otros relacionados con el donante y el receptor¹⁹. Entre los trasplantes de órgano sólido, el de pulmón es el que tiene una incidencia mayor de infección fúngica invasiva. Es el único tipo en que la etiología más frecuente es *Aspergillus*, a diferencia del resto, en que típicamente se deben a *Candida*. En realidad, la peculiaridad de cada procedimiento condicionará una epidemiología diferente; en los casos en los que la inmunodepresión inducida sea más intensa, predominarán las infecciones por *Aspergillus*. Por otro lado, en los trasplantes en los que la cirugía altere la integridad cutaneomucosa, como el trasplante hepático o de intestino, las infecciones por *Candida* serán más prevalentes¹¹. En la Red Española de Investigación de la Infección en el Trasplante (RESITRA), que en España evaluó de forma prospectiva a una cohorte de 155 trasplantados de pulmón desde

2003 hasta 2005, la incidencia de enfermedad invasiva con profilaxis fue del 3,9%. La mortalidad de las formas invasivas es muy elevada y se cifra entre el 70 y el 100%.

En el caso clínico presentado, la paciente se somete a un primer trasplante bipulmonar en el año 2005 por una fibrosis quística, desarrollando una aspergilosis pulmonar invasiva tardía que se trató con voriconazol y de la que no se dispone de más datos. Posteriormente, en el año 2011 se somete a un retrasplante pulmonar izquierdo por BOS y fallece ante una infección fúngica invasiva por *C. albicans*. La paciente presentaba importantes factores de riesgo para el desarrollo de infección fúngica: diabetes mellitus, insuficiencia renal crónica, mal estado nutricional, colonización por *P. aeruginosa* y *C. albicans*, tratamiento crónico con esteroides e inmunosupresores, desarrollo de BOS (inmunosupresión aumentada, aclaramiento alterado, bronquiectasias y fibrosis). Además, se trataba de una segunda cirugía con dificultades técnicas: fibrosis, adherencias y alteraciones anatómicas que condicionaron un trasplante de duración prolongada y abundante hemorragia perioperatoria.

Por otro lado, el retrasplante pulmonar constituye un importante factor de riesgo para el desarrollo de enfermedades infecciosas. Tanto en el retrasplante unipulmonar, como en el bipulmonar, las enfermedades infecciosas constituyen la primera causa de morbilidad. En el estudio de Brugiere et al⁴, 15 pacientes recibieron retrasplante unipulmonar con una elevada incidencia de complicaciones infecciosas y una supervivencia a 2 años únicamente del 53%. Los autores señalaron una significativa morbilidad debida a las complicaciones infecciosas, tanto del nuevo injerto, como del pulmón preservado por supuración progresiva de bronquiectasias desarrolladas a lo largo del tiempo. Sacando conclusiones de esta experiencia, el retrasplante bipulmonar podría contribuir a mejorar los resultados respecto al retrasplante unipulmonar. En el caso de esta paciente se cumplían las indicaciones para la cirugía del retrasplante (edad inferior a 60 años, fracaso del injerto tardío, BOS estadio III, paciente ambulatorio, no dependiente del ventilador)⁵.

Debido a los escasos estudios aleatorizados publicados, resulta controvertido recomendar una determinada pauta de profilaxis antifúngica en los pacientes con trasplante de órgano sólido. Actualmente, en los trasplantes renal y cardíaco no se recomienda la profilaxis de la infección por *Candida*. Por el contrario, se aconseja que los receptores de trasplantes pancreático, pulmonar e intestinal reciban profilaxis antifúngica. Esta recomendación es menos clara en relación con el trasplante hepático¹.

La mayor parte de los centros inician una profilaxis antifúngica temprana tras el trasplante, debido a la importante morbilidad asociada a la enfermedad fúngica invasiva. Entre las opciones terapéuticas se encuentran los triazoles (fluconazol, itraconazol), los polienos (anfotericina B en aerosol, convencional o liposómica) o las combinaciones de ambos. Los estudios sobre la profilaxis antifúngica en el trasplante pulmonar son escasos y se han centrado sobre todo en los productos en aerosol. Las equinocandinas podrían ofrecer una oportunidad de expandir los recursos terapéuticos antifúngicos⁷. Sin embargo, hay limitaciones para el empleo de ciertos antifúngicos en estos pacientes. La anfotericina B desoxicolato no debería utilizarse por su nefrotoxicidad en especial en los pacientes que toman anticalcineuríticos como tratamiento inmunosupresor. Todos los azoles presentan interacción con los anticalcineuríticos por las interferencias con el sistema citocromo P₄₅₀, por lo que es importante determinar las concentraciones plasmáticas tanto de los azoles, como de los inmunosupresores. Las equinocandinas (anidulafungina, caspofungina y micafungina) en general tienen pocos efectos secundarios y menos interacciones que el resto de antifúngicos referidos, por eso son los que se emplean habitualmente en los protocolos de nuestra unidad.

La paciente inició profilaxis antifúngica según el protocolo de nuestra unidad con anfotericina B nebulizada en las primeras horas del postoperatorio. Se decidió añadir al tratamiento anidulafungina desde el inicio ante el aislamiento de *C. albicans* en cultivo de esputo.

El CMV es otra causa frecuente de infección en pacientes con trasplante pulmonar. La infección por CMV puede dar lugar a una gran diversidad de síndromes clínicos: síndromeseudogripal, neumonía, cuadro hematológico inespecífico (leucopenia o trombopenia), síndromes digestivos, hepatitis e infecciones graves por microorganismos oportunistas. También se ha relacionado con el desarrollo de BOS¹⁴. La paciente había presentado una infección por CMV con donante seronegativo en el momento del trasplante. La profilaxis de la reinfección se realizó con ganciclovir, que tuvo que ser suspendida de forma intermitente por leucopenia y plaquetopenia, con antigenemia y PCR para CMV seriadas negativas durante todo el postoperatorio.

La neumonía bacteriana es la infección más frecuente en el período inmediato postrasplante, siendo los microorganismos más prevalentes los gramnegativos, entre los que predomina *P. aeruginosa*¹². Los pilares sobre los que se fundamenta la profilaxis antimicrobiana son: a) el empleo de fármacos antimicrobianos seleccionados de forma empírica según los microorganismos aislados en el donante y el receptor en el período pretrasplante, y b) tratar como patógeno a todo microorganismo aislado en los primeros días del período postrasplante. En general, la profilaxis antimicrobiana empírica inicial debe abarcar un espectro amplio y cubrir a microorganismos gramnegativos, grampositivos y anaerobios. La paciente del caso clínico presentaba *P. aeruginosa* en esputo y se ajustó el tratamiento inicial a la sensibilidad del aislamiento (ciprofloxacino, piperacilina-tazobactam y colistina inhalada). Posteriormente, el tratamiento antibiótico se fue modificando según la aparición de nuevos signos de infección y el aislamiento de nuevos patógenos y su sensibilidad antimicrobiana, como el aislamiento de *P. aeruginosa* en el exudado traqueal y *S. maltophilia* en el frotis rectal.

Por lo general, los receptores de trasplante de pulmón reciben un triple tratamiento inmunosupresor con ciclosporina o tacrolimus, esteroides y micofenolato. Algunos grupos emplean un tratamiento de inducción y son de reciente aparición los anticuerpos monoclonales contra los receptores de interleucina 2, como el daclizumab y el basiliximab. No hay ningún estudio que haya podido determinar una mayor o menor incidencia de infección con las diferentes pautas de inmunosupresión. La única excepción es el riesgo incrementado de enfermedad por CMV con la utilización de anticuerpos antilinfocitarios. Nuestra paciente recibió tratamiento inmunosupresor con tacrolimus ajustado según la detección de su concentración, esteroides en dosis decreciente y micofenolato. Además, se emplearon anticuerpos monoclonales contra los receptores de interleucina 2 (basiliximab).

Como ya se ha señalado, el retrasplante pulmonar está asociado a una importante morbilidad infecciosa, en mayor medida con el unipulmonar que con el bipulmonar. Por este motivo, se están replanteando las estrategias de inmunosupresión tras un retrasplante; además, las recomendaciones sobre la necesidad de un tratamiento de inducción previa al trasplante no son claras, debiéndose evaluar el riesgo de infección especialmente si un único pulmón es retrasplantado. A pesar de esto, los tratamientos de inducción pueden ser necesarios en pacientes con inmunosupresión inicial deficiente y posterior desarrollo de BOS en el trasplante previo, como es el caso que presentamos⁵.

En las primeras horas nuestra paciente presentó una disfunción primaria de injerto (DPI) en grado 3. La DPI es una complicación frecuente del trasplante pulmonar que afecta a un 10-25% de los pacientes. Es la causa principal de morbilidad temprana en el postoperatorio inmediato y se clasifica según la relación PO₂/FiO₂, así como por la presencia de infiltrados en la radiografía de tórax. De entre los múltiples factores de riesgo asociados a la DPI, la paciente presentaba una hipertensión pulmonar secundaria, transfusión de hemoderivados y un tiempo de isquemia prolongado. La DPI de grado 3 se asocia a una mortalidad del 33% a los 90 días. Además, la DPI también se asocia a una mayor mortalidad a los 12 meses de la cirugía (33%), atribuida al riesgo incrementado de desarrollar BOS¹⁶.

Como hemos analizado, los pacientes que reciben un trasplante de órgano sólido tienen un riesgo importante de experimentar una infección fúngica invasiva. En nuestro caso, la paciente presentaba una infección fúngica invasiva por *C. albicans* en el postoperatorio del trasplante unipulmonar. El tratamiento de la infección por *Candida* en pacientes trasplantados no difiere del recomendado en las guías terapéuticas en vigor para otros pacientes. La paciente fue tratada desde el postoperatorio inmediato con anfotericina B liposómica inhalada y anidulafungina. Un aspecto importante a tener en cuenta a la hora de instaurar un tratamiento antifúngico son las posibles interacciones medicamentosas entre los agentes antifúngicos y el resto de fármacos. La anidulafungina no es sustrato, inductor ni inhibidor clínicamente relevante de ninguna isoenzima del citocromo P₄₅₀, por lo que no se recomienda ningún ajuste de dosis cuando se administra simultáneamente con ciclosporina, voriconazol o tacrolimus, ni tampoco si se coadministra con anfotericina B o rifampicina, ya que no causa efectos tóxicos adicionales^{8,10,17}.

En nuestra paciente, el tratamiento antifúngico se mantuvo durante todo el postoperatorio. El tratamiento antifúngico no se modificó durante los bolos de esteroides, ni ante el posterior cuadro transitorio de neutropenia. La anfotericina B liposómica es el antifúngico recomendado para el tratamiento de la candidiasis invasiva en pacientes neutropénicos; alternativamente se puede emplear una equinocandina (anidulafungina, caspofungina o micafungina) o voriconazol¹. Tampoco se modificó la administración de anidulafungina durante el tratamiento que se instauró con plasmaféresis ante la sospecha de rechazo humoral. Se desconoce el probable impacto de la plasmaféresis en la farmacocinética de la anidulafungina. Se sometió a la paciente a plasmaféresis durante 48 horas y es posible que durante este período de tiempo las concentraciones en plasma de anidulafungina fuesen subóptimas. En el estudio de Konishi et al¹⁸, la plasmaféresis acortó la vida media de eliminación de micafungina de 16,5 a 6,3 h y el aclaramiento total se incrementó de 0,36 a 0,93 l/h. La marcada eliminación de micafungina durante la plasmaféresis puede explicarse por su bajo volumen de distribución y su alta afinidad a las proteínas. Estos resultados indican que sería necesario incrementar la dosis habitual de micafungina después de la plasmaféresis. Aunque no se han encontrado publicaciones relacionadas con la anidulafungina y la plasmaféresis, puede inferirse que los resultados serían similares y habría que incrementar la dosis de anidulafungina tras la sesión de plasmaféresis para alcanzar las concentraciones plasmáticas deseadas.

En nuestra paciente es probable que el tratamiento empírico que se instauró contra el rechazo agudo del injerto celular y humoral (bolos de corticoides y plasmaféresis), asociado al desarrollo de una neutropenia transitoria, contribuyese a diseminar la infección fúngica subyacente aún no diagnosticada. Los resultados inmunológicos de rechazo y la biopsia pulmonar fueron negativos y la plasmaféresis se suspendió por la aparición de signos de enfermedad infecciosa diseminada. Los primeros aislamientos en cultivo de *C. albicans* se constatan entre los días 36 y 42 del postoperatorio. Queda pendiente el estudio de la sensibilidad in vitro, cuyos resultados no se conocen hasta que la paciente ha fallecido.

El diagnóstico de la infección fúngica invasiva continúa suponiendo un desafío clínico, ya que es frecuente que estos pacientes presenten cultivos negativos de forma repetida, incluso en presencia de infección fúngica diseminada. Además, la confirmación del diagnóstico puede requerir la obtención de muestras para cultivo mediante procedimientos invasivos difícilmente realizables en pacientes graves. El diagnóstico microbiológico se dificulta también por la carencia de pruebas diagnósticas rápidas, sencillas y poco costosas. El uso de pruebas de detección de antígenos o metabolitos fúngicos en suero u otros productos biológicos para establecer un diagnóstico rápido de infección fúngica invasiva es un tema en constante desarrollo e investigación, ya que su utilización puede suponer una herramienta diagnóstica importante en los casos en los que los cultivos son nega-

tivos, aun en presencia de infección diseminada. Además de su valor diagnóstico, estas técnicas también permiten controlar la respuesta al tratamiento antifúngico. Sin embargo, a pesar de la extensa investigación centrada en el momento actual en los nuevos métodos de detección fúngica, como ELISA, PCR y (1→3)-β-D glucano, el diagnóstico de las infecciones micóticas invasivas sigue basándose en la epidemiología y la forma clínica de presentación²³.

En nuestro caso, tras recibir la confirmación de la existencia de la infección fúngica diseminada por *C. albicans* y ante la progresión del cuadro séptico, se decidió sustituir de forma empírica la anfotericina B liposomal nebulizada y la anidulafungina por micafungina y anfotericina B liposomal intravenosa en espera de los resultados de sensibilidad. Sin embargo, las funciones hepatorenales de la paciente se deterioraron precisando el inicio de ultrafiltración.

Los datos clínicos conocidos hasta el momento demuestran que la micafungina puede administrarse en pacientes críticos que precisan hemodiálisis o hemodiafiltración continua, sin modificar las dosis o los intervalos recomendados. Asimismo, no se requiere reducir su dosis ante fallo hepático leve o moderado, aunque debe realizarse un seguimiento atento de la función hepática ante un aumento de enzimas hepáticas, y no administrar en caso de insuficiencia hepática grave^{2,6}. Anidulafungina puede administrarse en pacientes con cualquier grado de insuficiencia hepática o renal, incluidos los pacientes con enfermedad renal crónica en régimen de hemodiálisis^{9,13}.

A pesar del cambio de antifúngicos, la paciente falleció tras presentar un fracaso multiorgánico. Los resultados del antifungigrama se recibieron semanas después; el aislamiento de *C. albicans* era resistente a fluconazol (CMI 128 µg/ml), caspofungina (CMI 8 µg/ml) y micafungina (CMI 4 µg/ml) y sensible a anidulafungina (CMI 0,25 µg/ml) y anfotericina B (CMI 0,5 µg/ml).

La posibilidad de desarrollar resistencias a los antifúngicos es una preocupación constante, sobre todo si se trata de nuevos agentes de uso cada vez más frecuente, como es el caso de las equinocandinas. La resistencia de los hongos a esta familia de antifúngicos es infrecuente; no obstante, se han descrito casos de pérdida de actividad cruzada de las equinocandinas después de tratamientos prolongados, así como de resistencias a estos nuevos antifúngicos^{3,15,20,22}. El desarrollo de resistencias es la consecuencia lógica e inevitable del uso de éstos para tratar las micosis invasivas. Por lo tanto, es vital utilizar todas las herramientas disponibles para disminuir su impacto, como la vigilancia epidemiológica periódica de la resistencia, el empleo de técnicas diagnósticas tempranas o el desarrollo de estrategias de tratamiento antifúngico que consideren todos los beneficios. Además, tanto con fines clínicos, como epidemiológicos, es aconsejable realizar habitualmente pruebas de sensibilidad²¹.

En conclusión, el trasplante unipulmonar es un factor de riesgo añadido que incrementa de forma importante la morbimortalidad infecciosa y que podría suponer un cambio en el manejo del tratamiento inmunosupresor de estos pacientes. La disfunción primaria de injerto es la causa principal de morbimortalidad temprana en el postoperatorio inmediato y podría estar relacionada con el posterior desarrollo de BOS. La epidemiología asociada a la presentación clínica y el tratamiento agresivo temprano siguen constituyendo la base del tratamiento global de la infección fúngica invasiva. Las nuevas equinocandinas tienen una eficacia similar y añaden el beneficio de una menor interacción con el resto del tratamiento inmunosupresor. La anidulafungina y la micafungina se pueden emplear en enfermedad hepática moderada y fracaso renal con necesidad de ultrafiltración. En pacientes sometidos a tratamiento con plasmaféresis, es probable que sea necesario incrementar la dosis habitual de anidulafungina tras la sesión. El tratamiento empírico del rechazo agudo del injerto trasplantado puede suponer un agravamiento de la enfermedad infecciosa subyacente. Un aspecto de creciente interés es el desarrollo de resistencias a los nuevos fármacos y la importancia de conocer la sensibilidad de los antifúngicos que empleamos.

Conflicto de intereses

Pelayo de Merlo Martínez ha recibido honorarios de Pfizer en relación con el desarrollo de este manuscrito.

Bibliografía

1. Aguado JM, Ruiz-Camps I, Muñoz P, Mensa J, Almirante B, Vázquez L, et al. Recomendaciones sobre el tratamiento de las candidiasis invasivas y otras infecciones por levaduras de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC). Actualización 2011. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2011;29:345-61.
2. Álvarez-Lerma F, Grau S, Díaz Y, Fernández J. Experiencia de micafungina en pacientes con técnicas de depuración extrarrenal. *Rev Esp Quimioter*. 2010;23:184-9.
3. Baixench MT, Aoun N, Desnos-Ollivier M, García-Hermoso D, Bretagne S, Ramires S, et al. Acquired resistance to echinocandins in *Candida albicans*: case report and review. *J Antimicrob Chemother*. 2007;59:1076-83.
4. Brugiére O, Thabut G, Castier Y, Mal H, Dauriat G, Marceau A, et al. Lung retransplantation for bronchiolitis obliterans syndrome: long term follow-up in series of 15 recipients. *Chest*. 2003;123:1832-7.
5. Budev M. Lung retransplantation: a new era for lung transplantation. *Curr Opin Organ Transplant*. 2007;12:464-8.
6. Catalán-González M, Montejo-González JC. Farmacodinamia y farmacocinética de la micafungina en adultos, niños y neonatos. *Rev Iberoam Micol*. 2009;26:23-34.
7. Covarrubias M, Milstone A. An overview of fungal prophylaxis in lung transplantation. *Curr Opin Organ Transplant*. 2005;10:227-32.
8. Dowell J, Schranz J, Stogniew M. Assessment of the pharmacokinetics of anidulafungin in patients with invasive aspergillosis receiving concomitant liposomal amphotericin. Presented at: The 14th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. 2004. Abstract 1036.
9. Dowell JA, Stogniew M, Krause D, Damie B. Anidulafungin does not require dosage adjustment in subjects with varying degrees of hepatic or renal impairment. *J Clin Pharmacol*. 2007;47:461-70.
10. Dowell J, Stogniew M, Krause D, Henkel T. Anidulafungin pharmacokinetic/pharmacodynamic correlation: treatment of esophageal candidiasis. *Abstr Intersci Conf Antimicrob Agents Chemother*. 2003;43:abstract no. A-1578.
11. García-Ruiz JC, Amutio E, Pontón J. Infección fúngica invasiva en pacientes inmunodebilitados. *Rev Iberoam Micol*. 2004;21:55-62.
12. Gavalda J, Román A. Infección en el trasplante de pulmón. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2007;25:639-50.
13. Gobernado M, Cantón E. Revisiones Anidulafungina. *Rev Esp Quimioter*. 2008;21:99-114.
14. Grupo de Trabajo de la SEPAR. Trasplante pulmonar. *Arch Bronconeumol*. 2001;37:307-15.
15. Hernández S, López-Ribot JL, Najvar LK, McCarthy DI, Bocanegra R, Graybill JR. Caspofungin resistance in *Candida albicans*: correlating clinical outcome with laboratory susceptibility testings of three isogenic isolates serially obtained from a patient with progressive *Candida* esophagitis. *Antimicrob Agents Chemother*. 2004;48:1382-3.
16. Hoffman S, Robinson N, Christie J. Primary graft dysfunction. *Curr Opin Organ Transplant*. 2007;12:473-8.
17. Kim R, Khachikian D, Rebolí AC. A comparative evaluation of properties and clinical efficacy of the echinocandins. *Expert Opin Pharmacother*. 2007;8:1479-92.
18. Konishi H, Fukushima K, Saotome T, Hamamoto T, Eguchi Y, Sudo M, et al. Impact of plasma exchange on pharmacokinetic disposition of micafungin. *Ther Apher Dial*. 2010;14:358-63.
19. Kubak B, Pegues D, Holt C, Hwang A. Changing patterns of fungal infection in transplantation. *Curr Opin Organ Transplant*. 2000;5:176-91.
20. Laverdière M, Lalonde RG, Baril JG, Sheppard DC, Park S, Perlin DS. Progressive loss of echinocandin activity following prolonged use for treatment of *Candida albicans* oesophagitis. *J Antimicrob Chemother*. 2006;57:705-8.
21. Mellado E, Cuenca-Estrella M, Rodríguez-Tudela JL. Importancia clínica de los mecanismos de resistencia de los hongos filamentosos a los antifúngicos. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2002;20:523-30.
22. Moudgal V, Little T, Boikov D, Vazquez JA. Multiechinocandin and multiazole-resistant *Candida parapsilosis* isolates serially obtained during therapy for prosthetic valve endocarditis. *Antimicrob Agents Chemother*. 2005;49:767-9.
23. Patterson TF. Approaches to fungal diagnosis in transplantation. *Transpl Infect Dis*. 1999;1:262-72.