



Revisión

## Enfermedades invasoras por hongos levaduriformes en pacientes neutropénicos

Isabel Ruiz Camps<sup>a</sup> e Isidro Jarque<sup>b,\*</sup><sup>a</sup> Servicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona, España<sup>b</sup> Servicio de Hematología, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia, España

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

#### Historia del artículo:

Recibido el 25 de agosto de 2015

Aceptado el 19 de noviembre de 2015

On-line el 6 de julio de 2016

#### Palabras clave:

Candidiasis invasora

Infección invasora por levaduras

*Malassezia**Rhodotorula**Saprochaete**Trichosporon*

Neutropenia

Neoplasias hematológicas

### R E S U M E N

Las enfermedades fúngicas invasoras por levaduras todavía tienen un importante papel en la morbimortalidad de los pacientes neutropénicos con neoplasias hematológicas. Aunque la incidencia global de la candidiasis invasora ha disminuido debido al amplio uso de profilaxis antifúngica, la incidencia de especies de *Candida* no-*Candida albicans* está aumentando y la mortalidad de la candidiasis invasora continúa siendo elevada. Además, se ha producido un incremento de infecciones invasoras por diversas levaduras poco comunes que incluyen especies de los géneros *Malassezia*, *Rhodotorula*, *Trichosporon* y *Saprochaete*, caracterizadas por su resistencia a las equinocandinas y un mal pronóstico de la enfermedad.

© 2016 Asociación Española de Micología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

### Invasive yeast infections in neutropenic patients

#### A B S T R A C T

Invasive fungal diseases caused by yeasts still play an important role in the morbidity and mortality in neutropenic patients with haematological malignancies. Although the overall incidence of invasive candidiasis has decreased due to widespread use of antifungal prophylaxis, the incidence of non-*Candida albicans* *Candida* species is increasing compared with that of *C. albicans*, and mortality of invasive candidiasis continues to be high. In addition, there has been an increase in invasive infections caused by an array of uncommon yeasts, including species of the genus *Malassezia*, *Rhodotorula*, *Trichosporon* and *Saprochaete*, characterised by their resistance to echinocandins and poor prognosis.

© 2016 Asociación Española de Micología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

La incidencia de candidiasis invasora (CI) ha disminuido considerablemente en el paciente hematológico debido al uso rutinario de azoles en profilaxis desde hace más de dos décadas<sup>36</sup>. En estudios recientes solo el 1,9% de los pacientes que reciben posaconazol en profilaxis presentan formas invasoras de candidiasis<sup>9</sup>. Sin embargo, este hecho no se constata en pacientes con tumores sólidos, en los cuales la incidencia es más alta. Pese a disponer de nuevos antifúngicos, las infecciones invasoras por *Candida*

se acompañan de una elevada mortalidad cifrada en diferentes series entre el 20 y el 50%, según el tipo de pacientes<sup>18,27,34</sup>. Por otra parte, se documentan cada vez más casos de infección por levaduras distintas de *Candida* en pacientes hematológicos en tratamiento con azoles o equinocandinas. En este documento se analizan la epidemiología y los factores de riesgo, las características clínicas, la evolución y el tratamiento de la CI en pacientes oncohematológicos y en especial en el paciente neutropénico. Asimismo se revisan someramente las infecciones por hongos levaduriformes pertenecientes a géneros distintos de *Candida* y *Cryptococcus* que pueden causar infecciones de brecha en pacientes hematológicos.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [jarque.isi@gva.es](mailto:jarque.isi@gva.es) (I. Jarque).

## Candidiasis invasora

### Epidemiología

Aunque hay descritas más de cien especies diferentes de *Candida*, la mayoría (95-97%) de todas las formas invasoras producidas por este género de levaduras están causadas por solo cinco especies (*Candida albicans*, *Candida parapsilosis*, *Candida glabrata*, *Candida tropicalis* y *Candida krusei*)<sup>29</sup>. En el último estudio prospectivo de vigilancia poblacional realizado en España sobre candidemia en el periodo 2010-2011 (CANDIPOP)<sup>30</sup>, en 29 hospitales de 5 ciudades con una población total de 7.237.228 habitantes, se registraron 752 episodios de candidemia en 729 pacientes, lo que supone una incidencia de 8,1 casos/10<sup>5</sup> habitantes/año. De los 752 casos, 238 (32,6%) correspondían a pacientes oncohematológicos: 195 (82%) se registraron en pacientes con tumor sólido y 43 (18%) en pacientes con hemopatías malignas. Un total de 35 (15,9%) episodios fueron fungemias de brecha<sup>22</sup>. La especie más frecuentemente aislada fue *C. albicans* (41,6%), seguida de *C. parapsilosis* (19,3%), *C. glabrata* (17,7%), *C. tropicalis* (10,3%), *C. krusei* (2,9%), *C. guilliermondii* (2,5%) y otras especies (5,8%). En pacientes hematológicos, las especies *C. tropicalis* y *C. guilliermondii* fueron más frecuentes que en los enfermos oncológicos (71,6% frente al 55,6%), y la fungemia por *C. krusei* se relacionó con el uso previo de azoles.

Aunque estos datos epidemiológicos reflejan la situación de nuestro país, pueden existir variaciones locales que condicionen en diferentes centros hospitalarios una epidemiología diferente. Sin embargo, el bajo porcentaje de *C. albicans* a favor de otras especies del género se ha constatado también en otros estudios<sup>2,9,14,20,21</sup>, y se atribuye al uso de profilaxis, predominantemente con azoles.

Un total de 67 de las 243 (27,6%) especies aisladas presentaron resistencia o sensibilidad disminuida al fluconazol, sin diferencias entre pacientes hematológicos y oncológicos (28,9% frente al 27,3%). El 85,1% fueron especies con sensibilidad reducida al fluconazol. Solo el 1% de los aislamientos de *C. albicans* y el 4% de los de *C. parapsilosis* presentaban sensibilidad reducida o resistencia al fluconazol. Por otra parte, la resistencia a las equinocandinas fue anecdótica (un aislamiento de *C. tropicalis* y otro de *C. glabrata*).

Así pues, es necesario conocer la epidemiología propia para tratar de forma correcta a nuestros pacientes. La ausencia de diferencias en cuanto a la sensibilidad de las especies entre los pacientes oncológicos y los hematológicos orienta a que otras variables, además de la exposición previa a los antifúngicos, pueden contribuir en la selección de cepas resistentes (dosis subóptimas, duración de los tratamientos, etc.).

### Factores de riesgo

La principal fuente de infección por *Candida* es la colonización endógena. La supresión de la flora bacteriana habitual del tracto gastrointestinal secundaria al uso de antibióticos de amplio espectro o antineoplásicos facilita la proliferación de levaduras y aumenta el riesgo de fenómenos de translocación y paso al torrente sanguíneo. Los factores de riesgo de CI en los enfermos oncohematológicos se dividen en tres grupos: los relacionados con el huésped (mucositis, colonización previa por *Candida*), los relacionados con la enfermedad y su tratamiento (neutropenia, catéter venoso central [CVC], nutrición parenteral, cirugía abdominal, esteroides) y los relacionados con las complicaciones (enfermedad del injerto contra el huésped [EICH], infección por citomegalovirus [CMV], etc.)<sup>39</sup> (tabla 1).

Al analizar los factores de riesgo en la población oncohematológica del estudio CANDIPOP<sup>31</sup> se observó que los pacientes hematológicos habían recibido con mayor frecuencia quimioterapia o corticoides durante el mes previo, presentaban neutropenia y mucositis al inicio de la candidemia, y eran portadores de

**Tabla 1**

Factores de riesgo en la candidiasis invasora

|   |
|---|
| <i>Factores de riesgo generales</i>                                 |
| Edad < 1 año o > 65 años  |
| Comorbilidades: diabetes, cirrosis, malnutrición, etc.              |
| Cirugía gastrointestinal previa                                     |
| Estancia prolongada en la UCI                                       |
| Dispositivos invasivos (catéteres, sondas)                          |
| Nutrición parenteral  |
| Ventilación mecánica  |
| <i>Condicionantes interindividuales o población de mayor riesgo</i> |
| Catéter venoso central  |
| Antibióticos de amplio espectro                                     |
| Colonización previa por <i>Candida</i>                              |
| Insuficiencia renal y/o hemodiálisis                                |
| Neutropenia   |
| Quimioterapia, corticoides, inmunosupresores                        |
| Pancreatitis, perforación intestinal                                |
| Politraumatismo   |
| Gran quemado  |
| Neonato de bajo peso  |

catéteres venosos centrales de larga duración. Por contra, los pacientes oncológicos tenían una mayor edad, con mayor frecuencia habían recibido nutrición parenteral o se habían sometido a cirugía abdominal previa (3 meses).

El porcentaje de candidemias relacionadas con el catéter fue similar en los pacientes oncológicos y en los hematológicos (37,2% frente al 36,4%) y aumentaba al 42,9% si se analizaban fungemias de brecha<sup>31</sup>. Las candidemias de brecha son más frecuentes en pacientes con leucemia, neutropenia y disrupción de barreras mucosas (mucositis), por lo que cabe pensar que la translocación desde el tracto gastrointestinal pueda ser el origen de dichas candidemias. En la mayoría de los casos se aíslan especies resistentes al fluconazol, especialmente *C. krusei*, en relación con el cambio de colonización que experimentan los pacientes con el uso de azoles. Por otra parte, como se ha comentado, también es más frecuente la candidemia relacionada con los catéteres.

### Clínica y diagnóstico

Las infecciones invasoras por *Candida* pueden presentar clínicamente diferentes formas: la candidemia (la más habitual, asociada o no a síntomas de diseminación), la candidiasis crónica diseminada (propia del paciente hematológico cuando se recupera de la neutropenia), poco frecuente en nuestros días, y las diferentes infecciones focales o viscerales invasoras (ocular, cardíaca, sistema nervioso central, urinaria, etc.) secundarias a una diseminación hematológica. La clínica puede oscilar desde cuadros febriles sin focalidad aparente hasta un síndrome séptico indistinguible del bacteriano. Lesiones cutáneas en forma de pústulas con base eritematosa pueden aparecer tanto en pacientes neutropénicos como en no neutropénicos. Las mialgias pueden ser frecuentes y se atribuyen a la formación de microabscesos en diferentes grupos musculares<sup>28</sup>.

El hemocultivo, a pesar de su escasa sensibilidad global (~50%), sigue siendo la mejor técnica para el diagnóstico de la candidemia. Para la recuperación de levaduras en la sangre se recomienda el uso de los mismos sistemas automatizados de monitorización continua utilizados para bacterias. La detección de anticuerpos contra los mananos de *C. albicans* y de anticuerpos contra el micelio de *C. albicans* se ha evaluado en pacientes críticos pero se dispone de pocos datos en pacientes oncohematológicos<sup>28</sup>.

Aunque no sea un método comúnmente aplicado en nuestro país, la detección de (1→3)-β-D-glucano, componente no antigénico de la pared celular de la mayoría de los hongos patógenos (excepto *Cryptococcus* y los zigomicetos), puede servir de ayuda en el diagnóstico de las enfermedades fúngicas invasoras (EFI) por *Candida* y *Aspergillus*. Su presencia puede detectarse en suero mediante

el método Fungitell® (Associates of Cape Cod Inc., EE.UU.), que posee una sensibilidad del 64,4-87,5%, una especificidad del 89,6-92,4%, un valor predictivo positivo del 70-89% y un valor predictivo negativo del 73-96,3% en el diagnóstico de la EFI si se emplea un punto de corte de 80 pg/ml o 160 pg/ml, respectivamente<sup>26</sup>. Pese a presentar resultados falsamente positivos en diferentes situaciones (hemodiálisis, bacteriemia, albúmina o inmunoglobulinas), esta técnica ha sido incluida como criterio diagnóstico en las nuevas definiciones de EFI de la EORTC/MSG y en las últimas guías terapéuticas de la Sociedad Europea de Microbiología Clínica y Enfermedades Infecciosas (ESCMID)<sup>8,28</sup>.

Las técnicas de detección de ADN fúngico mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) se encuentran muy desarrolladas; aunque parecen útiles en el diagnóstico, la mayoría de ellas no han sido estandarizadas y no han sido todavía recomendadas en las guías europeas<sup>8,28</sup>.

La combinación de las diferentes técnicas será sin duda de ayuda para el diagnóstico de las diferentes formas de CI. Así, por ejemplo en la candidiasis crónica diseminada, en la que los hemocultivos suelen ser negativos, los biomarcadores pueden ayudar en el diagnóstico. En un metaanálisis, la cuantificación de manano y antimanano demostró ser muy útil<sup>8,24</sup>.

### Tratamiento

Aunque la elección del tratamiento dependerá de la epidemiología del centro, de la situación clínica de gravedad del paciente, de la enfermedad de base del paciente (paciente hematológico o trasplantado, o portador de CVC) o del uso de profilaxis previa con azoles, dado el incremento de los aislamientos de especies de *Candida* diferentes de *C. albicans*, con una menor sensibilidad al fluconazol, se aconseja iniciar el tratamiento con una equinocandina hasta disponer del fungigrama. En la [tabla 2](#) se muestran los diferentes antifúngicos con el grado de evidencia que presentan en las dos guías más recientes: la de la ESCMID y la de la *European Conference on Infection in Leukemia and HSCT (ECIL)*<sup>16,38</sup>. Cabe destacar que el grado de recomendación de la anidulafungina<sup>16,38</sup> es siempre inferior al de las otras dos equinocandinas, debido al menor número de pacientes neutropénicos incluidos en los diferentes estudios. Recientemente, y con motivo de una comunicación presentada en el congreso de la *European Haematology Association* en 2014<sup>15</sup>, en la que se recogen los casos de 46 pacientes neutropénicos que habían recibido dicho fármaco con resultados clínicos y microbiológicos equiparables a los obtenidos con las otras equinocandinas en los estudios pivotaes, la anidulafungina ha recibido la autorización para ser utilizada en el paciente neutropénico, y dicha indicación se ha incluido en la ficha técnica. La respuesta global con la anidulafungina resultó en estos pacientes del 56,5%, con

**Tabla 2**  
Tratamiento de la candidemia/candidiasis invasora en pacientes oncohematológicos según las guías ECIL y ESCMID

|                                    | ECIL-5               | ESCMID |
|------------------------------------|----------------------|--------|
| Caspofungina                       | A-II                 | A-II   |
| Micafungina                        | A-II                 | A-II   |
| Anidulafungina                     | A-III                | B-II   |
| Posaconazol                        |                      | D-III  |
| Voriconazol                        | B-II <sup>a</sup>    | C-II   |
| Itraconazol                        |                      | D-III  |
| Fluconazol                         | C-III <sup>a,b</sup> | C-II   |
| Anfotericina B liposómica          | A-II                 | B-II   |
| Anfotericina B dispersión coloidal | B-II                 | C-III  |
| Anfotericina B complejo lipídico   | B-II                 | C-II   |
| Anfotericina B desoxicolato        | C-II                 | D-III  |

<sup>a</sup> Pacientes no graves.

<sup>b</sup> Pacientes sin tratamiento previo con azoles.

Los niveles de evidencia se valoran de forma diferente en ambas guías terapéuticas.

claras diferencias entre los que se recuperaban de la neutropenia (con tasas de respuesta del 80%) y los que no (53,8%).

Hay tres peculiaridades a tener en cuenta en los pacientes oncohematológicos. La primera es la retirada o no del catéter. Así como en el paciente no neutropénico está claramente demostrado que la retirada precoz del catéter tiene un efecto protector frente a la mortalidad, en el paciente neutropénico no está tan claro, ya que se considera que la fuente de la candidemia puede ser una translocación intestinal<sup>16,28,29,38</sup>. Por ello, la retirada del catéter según las guías ECIL<sup>16</sup> presenta un grado de evidencia B-II en vez de A-II. Lo que sí se recomienda es que, si no se retira el catéter, el paciente debe recibir una equinocandina o anfotericina B liposómica por el efecto que presentan sobre el biofilm<sup>16,38</sup>. Está claramente demostrado el mayor efecto de las equinocandinas sobre este<sup>17</sup>. En el estudio español de vigilancia epidemiológica en pacientes oncohematológicos<sup>31</sup> la retirada precoz del catéter (<48 h), asociada a un tratamiento antifúngico eficaz administrado de forma temprana, se asociaba a una mayor supervivencia.

El segundo aspecto a considerar, tanto en pacientes neutropénicos como no neutropénicos, es qué sucede si se inicia tratamiento con una equinocandina y la especie causante es *C. parapsilosis*, que tiene una menor sensibilidad a las equinocandinas. En un reciente trabajo que proviene también del estudio CANDIPOP<sup>10</sup> se observó que el tratamiento con equinocandinas durante las primeras 72 h en los pacientes que presentaban una candidemia por dicha especie no tenía ningún impacto sobre la respuesta clínica de la candidemia. En esta situación, los azoles, junto con la retirada del catéter, son el tratamiento de elección<sup>16,38</sup>.

El tercer punto a considerar es el que, una vez conocida la especie y su sensibilidad a los antifúngicos, debe «desescalar» el tratamiento, si las condiciones del paciente lo permiten. Un reciente estudio<sup>41</sup> que incluía 250 pacientes con diferentes formas de CI —aunque solo nueve de ellos presentaban neutropenia— comparaba la respuesta entre los que seguían todo el tratamiento con la anidulafungina y los que por sus condiciones clínicas y a criterio médico pasaban a un tratamiento con un azol a partir del quinto día. La respuesta global de este grupo fue del 83,7%, con independencia de la especie de *Candida* aislada; no se observaron diferencias con los pacientes que seguían tratamiento intravenoso ni con el estudio pivotal con anidulafungina de Reboli et al.<sup>33</sup>. Además, la erradicación microbiológica en este estudio se obtuvo como media a los dos días, hecho importante sobre todo en el paciente neutropénico. Así pues, el «desescalar», cuando es posible, constituye una opción válida, más económica y que ayuda a disminuir la aparición de especies resistentes.

Actualmente la candidiasis crónica diseminada se considera un síndrome de reconstitución inmune en relación con el hongo, por lo que suele recomendarse la adición de corticoides al tratamiento antifúngico para el control de la misma<sup>19</sup>.

### Evolución y mortalidad

En el estudio español realizado en pacientes oncohematológicos<sup>31</sup> la mortalidad acumulada fue del 12,2% en el día 7 y del 31,5% en el día 30, sin diferencias entre los pacientes oncológicos y hematológicos, datos similares a los globales del estudio CANDIPOP<sup>30</sup>. En esta población la mortalidad se correlaciona en ocasiones con la enfermedad de base<sup>2</sup>. En el análisis multivariado, y tras ajuste mediante *propensity score*, el tratamiento combinado (antifúngico adecuado más retirada de catéter) durante las primeras 48 h se relacionó con la mortalidad a los 7 días (OR: 0,05; IC95%: 0,01-0,42). Estos datos concuerdan con las guías europeas<sup>38</sup> pero no pueden generalizarse a toda la población neutropénica, ya que en el estudio español solo el 6,3% de los pacientes eran neutropénicos. Además, debe tenerse en cuenta que en muchas ocasiones es muy difícil la retirada de los catéteres

**Tabla 3**  
Antifúngicos recomendados para la prevención de infecciones invasoras por *Candida*

| Antifúngico | Dosis                 | Grado de evidencia |
|-------------|-----------------------|--------------------|
| Fluconazol  | 50-400 mg/día         | A-I                |
| Itraconazol | 200 mg/12 h           | B-I                |
| Posaconazol | 300 mg/día (tabletas) | A-I                |
| Voriconazol | 200 mg/12 h           | A-I                |
| Micafungina | 50 mg/día             | C-I                |

por las características intrínsecas de los pacientes. La causa de la candidemia (primaria o de catéter) no tenía influencia sobre la mortalidad a la semana. Al estudiar los factores relacionados con la mortalidad a los 30 días, nuevamente la retirada precoz del catéter, asociada al uso de antifúngicos eficaces, se asociaba a menor mortalidad, mientras que la candidemia primaria (OR: 3,47; IC 95%: 2,05-5,89) y el aislamiento de *C. krusei* (OR: 12,59; IC 95%: 2,46-64,48) podían considerarse factores pronósticos de mortalidad.

### Prevención

Debido a que la mayoría de las CI son secundarias a una diseminación endógena, las medidas que previenen la adquisición de levaduras exógenas no previenen la infección en estos pacientes. A pesar de eso, debido a que diferentes especies de *Candida* pueden transportarse en las manos de los cuidadores y personal sanitario en contacto con los pacientes de riesgo, se aconseja el lavado de manos (con solución alcohólica o agua y jabón) para evitar la exposición de los pacientes a estos patógenos<sup>25,36</sup>.

A principios de la década de 1990 se documentó que el uso de fluconazol en el trasplante de progenitores hematopoyéticos reducía la incidencia de infecciones candidiásicas, la mortalidad relacionada con ellas y la mortalidad global en el grupo de pacientes que recibían profilaxis<sup>3</sup>. Desde entonces, la administración de fluconazol ha constituido una práctica generalizada en la mayoría de centros de trasplante y en pacientes en los que se prevé una neutropenia prolongada. En la actualidad, y tras el uso de los nuevos azoles en la prevención de la infección por hongos filamentosos, verdadero caballo de batalla en el trasplante de progenitores hematopoyéticos, la incidencia de CI se ha reducido a una incidencia por debajo del 5%<sup>7,9,27</sup>. Otros antifúngicos que han demostrado su eficacia en pacientes hematológicos de riesgo son la micafungina<sup>40</sup>, el posaconazol<sup>7,37</sup> y el voriconazol<sup>42</sup>.

En la **tabla 3** se describen las profilaxis recomendadas en la prevención de la candidemia, englobadas en la profilaxis frente a infecciones fúngicas producidas por hongos filamentosos.

En el paciente oncológico que se somete a quimioterapia no se aconseja profilaxis frente a *Candida*, y su uso queda restringido a situaciones muy concretas en las que puedan coexistir múltiples factores de riesgo.

### Infecciones sistémicas por otras levaduras

Las EFI causadas por levaduras distintas al género *Candida* se han incrementado en frecuencia y gravedad en las últimas dos décadas, especialmente en los grupos de pacientes más inmunodeprimidos<sup>1,4,5,23</sup>.

Las dos principales especies del género *Cryptococcus* (*Cryptococcus neoformans* y *Cryptococcus gattii*) son la segunda causa de EFI por levaduras después de *Candida*. Aunque pueden afectar a pacientes inmunodeprimidos, son muy infrecuentes en pacientes neutropénicos, ya que se asocian preferentemente a deficiencia de la inmunidad celular (pacientes con sida, receptores de órganos o corticoterapia).

**Tabla 4**  
Principales características de las infecciones por levaduras distintas de *Candida* y *Cryptococcus* en pacientes neutropénicos

| Género/especie  | Factores de riesgo/Características clínicas   | Tratamiento  |
|---|---|--|
| <i>Malassezia</i>   | Nutrición parenteral, inmunosupresión (neoplasias hematológicas), CVC   | Fluconazol, anfotericina B<br>Retirada del CVC<br>Suspensión de los lípidos parenterales |
| <i>Rhodotorula/R. mucilaginosa</i> ( <i>R. rubra</i> ), <i>R. glutinis</i> , <i>R. minuta</i>   | CVC, enfermedad hematológica<br>Fungemia (alrededor del 80%)<br>Resistencia intrínseca a azoles y equinocandinas  | Anfotericina B<br>Retirada del CVC   |
| <i>Saprochaete</i> ( <i>Blastoschizomyces</i> )/ <i>S. capitata</i> (previamente <i>Geotrichum capitatum</i> , <i>Trichosporon capitatum</i> o <i>Blastoschizomyces capitatus</i> ) | Fungemia, neumonía, formas hepatoesplénicas, nódulos cutáneos rojizos   | Combinación de voriconazol y anfotericina B<br>Retirada precoz del CVC                   |
| <i>Trichosporon/T. asahii</i> , <i>T. dermatis</i>  | Neutropenia prolongada (neoplasias hematológicas)<br>Disfunción de neutrófilos (enfermedad granulomatosa crónica)<br>Sexo masculino<br>Infecciones de brecha en pacientes que reciben fluconazol o equinocandinas<br>Fungemia (75%), lesiones cutáneas metastásicas (aproximadamente 50%) | Voriconazol  |

Por su parte, las EFI causadas por otros géneros de levaduras distintas de *Candida* y *Cryptococcus* (como *Malassezia*, *Rhodotorula*, *Saprochaete* o *Trichosporon*) pueden tener lugar en pacientes inmunodeprimidos, sobre todo en pacientes oncohematológicos tratados profilácticamente con azoles o empíricamente con candidinas (**tabla 4**). Aunque estas EFI emergentes son infrecuentes, su importancia reside en la virulencia de su comportamiento, en el grado de inmunosupresión del huésped en el que asientan y en las opciones limitadas del tratamiento antifúngico debido a su amplio perfil de resistencia<sup>1,23</sup>.

### Género *Malassezia*

El género *Malassezia* incluye 14 especies, la mayoría lipofílicas<sup>1,11,23</sup>. Las infecciones sistémicas ocurren principalmente en niños que reciben nutrición parenteral, y en niños y adultos con diversas formas de inmunosupresión, entre ellas las neoplasias hematológicas, la mayoría en pacientes con CVC. El diagnóstico puede ser complicado por la dependencia de lípidos de la mayoría de las especies. No existen recomendaciones terapéuticas establecidas, ya que se carece de grandes series de pacientes y, por tanto, de recomendaciones basadas en la evidencia. Los factores clave en el manejo de las infecciones invasoras por *Malassezia* son la retirada del CVC, la suspensión de los lípidos parenterales y el tratamiento antifúngico sistémico. Los agentes más usados son el fluconazol y la anfotericina B. La resistencia in vitro a las equinocandinas parece un hallazgo constante, por lo que no se recomiendan.

### Género *Rhodotorula*

Se han descrito tres especies de importancia clínica dentro del género *Rhodotorula*: *Rhodotorula mucilaginosa* (también



denominada *Rhodotorula rubra*), *Rhodotorula glutinis* y *Rhodotorula minuta*. La especie *R. mucilaginosa* es responsable de la mayoría de estas infecciones (74-79%), seguida de *R. glutinis* (7,7%). El factor predisponente principal es la presencia de CVC y enfermedad hematológica subyacente. Un número significativo de casos son infecciones de brecha durante tratamientos con fluconazol o equinocandinas. La principal prueba diagnóstica de las infecciones invasoras por *Rhodotorula* es el hemocultivo, ya que el 79% de las infecciones sistémicas presentan fungemia. Es de destacar que los aislamientos de *Rhodotorula* tienen reactividad cruzada con *C. glabrata* y *C. krusei* en las pruebas automatizadas de identificación de los hemocultivos positivos, lo que podría llevar a un tratamiento inapropiado con equinocandinas. Son intrínsecamente resistentes a los azoles y las equinocandinas pero sensibles a la anfotericina B y la 5-fluorocitosina. Por tanto, el tratamiento de elección es la anfotericina B. La mortalidad global en pacientes hematológicos es del 13,8%, desde el 0% en pacientes con linfoma hasta el 21% en pacientes con leucemia aguda. Si está presente un CVC debe retirarse<sup>1,23,32</sup>.

### Género Saprochaete

*Saprochaete capitata* (previamente denominada *Geotrichum capitatum*, *Trichosporon capitatum* o *Blastoschizomyces capitatus*) es una levadura que puede causar fungemia letal en pacientes hematológicos con neutropenia profunda. Estos pacientes constituyen hasta el 92% de los casos descritos, y el 75% de ellos son de series de Italia, España y Francia<sup>1,12,13,22,23</sup>. La mortalidad asociada a las infecciones diseminadas en pacientes hematológicos se sitúa en el 57%. El 60-80% de los pacientes presentan afectación profunda. La enfermedad es causa de lesiones cutáneas similares a las observadas en la candidiasis diseminada, así como de abscesos hepatoesplénicos, infecciones pancreáticas, abscesos cerebrales, funguria, fallo renal agudo por oclusión fúngica de los glomerulos y osteomielitis, la mayoría con afectación vertebral.

El CVC es una potencial puerta de entrada. La mayoría de las fungemias por *S. capitata* se diagnostican en hemocultivo. Puede tener reactividad cruzada con *Aspergillus* en la prueba del galactomanano. Los datos de sensibilidad in vitro sugieren que *S. capitata* es sensible a la 5-fluorocitosina, el itraconazol, el voriconazol y el posaconazol, pero no al fluconazol. La CMI para la anfotericina B es variable, entre 0,5 y 2 mg/l. Puede considerarse intrínsecamente resistente a las equinocandinas.

No está establecido el tratamiento de elección en pacientes hematológicos. Se ha sugerido la combinación del voriconazol y la anfotericina B, así como la retirada precoz del CVC.

### Género Trichosporon

Solo 16 especies del género *Trichosporon* se han asociado a infección en el ser humano. La gran mayoría de casos se deben a *Trichosporon asahii* (74%), seguido de *Trichosporon dermatitis* (12%). En pacientes inmunocomprometidos se han descrito infecciones invasoras como fungemia, endocarditis, peritonitis y meningitis. Los factores de riesgo más frecuentes son la neoplasia hematológica subyacente con neutropenia prolongada o la disfunción de los neutrófilos, como en la enfermedad granulomatosa crónica. Es más frecuente en varones.

Se han descrito infecciones de brecha en pacientes que reciben fluconazol o equinocandinas. La infección se presenta generalmente con fungemia (75%), y en aproximadamente el 50% de los casos con lesiones cutáneas metastásicas. Puede haber afectación renal asociada con hematuria y funguria. En pacientes inmunodeprimidos la mortalidad puede llegar al 80%. Estas especies comparten antígenos con *Cryptococcus* y *Aspergillus*, y se ha documentado reactividad cruzada con el antígeno criptocócico o con el

galactomanano, por lo que la doble positividad de estas pruebas puede ser un indicador de tricosporonosis invasora. Los azoles son los antifúngicos de elección para el tratamiento de la tricosporonosis invasora. El agente preferido es el voriconazol, ya que muestra buena actividad in vitro y buenos resultados in vivo<sup>1,6,13,23,35</sup>.

### Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

### Bibliografía

- Arendrup MC, Boekhout T, Akova M, Meis JF, Cornely OA, Lortholary O. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases Fungal Infection Study Group; European Confederation of Medical Mycology. ESCMID and ECMM joint clinical guidelines for the diagnosis and management of rare invasive yeast infections. Clin Microbiol Infect. 2014;20 Suppl 3:76-98.
- Bergamasco MD, Garnica M, Colombo AL, Nucci M. Epidemiology of candidemia in patients with hematologic malignancies and solid tumours in Brazil. Mycoses. 2013;56:256-63.
- Bow EJ, Laverdiere M, Lussier N, Rotstein C, Cheang MS, Ioannou S. Antifungal prophylaxis for severely neutropenic chemotherapy recipients: A meta-analysis of randomized-controlled clinical trials. Cancer. 2002;94:3230-46.
- Caira M, Treccarichi EM, Tumbarello M, Leone G, Pagano L. Uncommon yeast infections in hematological patients: From diagnosis to treatment. Expert Rev Anti Infect Ther. 2011;9:1067-75.
- Chitasombat MN, Kofteridis DP, Jiang Y, Tarrand J, Lewis RE, Kontoyiannis DP. Rare opportunistic (non-*Candida*, non-*Cryptococcus*) yeast bloodstream infections in patients with cancer. J Infect. 2012;64:68-75.
- Colombo AL, Padovan AC, Chaves GM. Current knowledge of *Trichosporon* spp. and trichosporonosis. Clin Microbiol Rev. 2011;24:682-700.
- Cornely OA, Maertens J, Winston DJ, Perfect J, Ullmann AJ, Walsh TJ, et al. Posaconazole vs. fluconazole or itraconazole prophylaxis in patients with neutropenia. N Engl J Med. 2007;356:348-59.
- Cuenca-Estrella M, Verweij PE, Arendrup MC, Arikian-Akdagli S, Bille J, Donnelly JP, et al. ESCMID Fungal Infection Study Group. ESCMID\* guideline for the diagnosis and management of *Candida* diseases 2012: Diagnostic procedures. Clin Microbiol Infect. 2012;18 Suppl 7:9-18.
- Duarte RF, Sánchez-Ortega I, Cuesta I, Arnan M, Patiño B, Fernández de Sevilla A, et al. Serum galactomannan-based early detection of invasive aspergillosis in hematology patients receiving effective antimold prophylaxis. Clin Infect Dis. 2014;59:1696-702.
- Fernández-Ruiz M, Aguado JM, Almira B, Lora-Pablos D, Padilla B, Puig-Asensio M, et al. CANDIPOP Project; GEIH-GEMICOMED (SEIMC); REIPI. Initial use of echinocandins does not negatively influence outcome in *Candida parapsilosis* bloodstream infection: A propensity score analysis. Clin Infect Dis. 2014;58:1413-21.
- Gaitanis G, Magiatis P, Hantschke M, Bassukas ID, Velegraki A. The *Malassezia* genus in skin and systemic diseases. Clin Microbiol Rev. 2012;25:106-41.
- García-Ruiz JC, López-Soria L, Olazábal I, Amutio E, Arrieta-Aguirre I, Velasco-Benito V, et al. Invasive infections caused by *Saprochaete capitata* in patients with hematological malignancies: report of five cases and review of the antifungal therapy. Rev Iberoam Micol. 2013;30:248-55.
- Girmenia C, Pagano L, Martino B, d'Antonio D, Fanci R, Specchia G, et al. GIMEMA Infection Program. Invasive infections caused by *Trichosporon* species and *Geotrichum capitatum* in patients with hematological malignancies: A retrospective multicenter study from Italy and review of the literature. J Clin Microbiol. 2005;43:1818-28.
- Hachem R, Hanna H, Kontoyiannis D, Jiang Y, Raad I. The changing epidemiology of invasive candidiasis: *Candida glabrata* and *Candida krusei* as the leading causes of candidemia in hematologic malignancy. Cancer. 2008;112:2493-9.
- Herbrecht R, Conte U, Biswas P, Capparella MR, Aram J. Efficacy and safety of anidulafungin in the treatment of invasive candidiasis in neutropenic patients: Analysis of pooled data from five prospective studies. 19th Congress of European Haematology Association 2014, p. 1187.
- Herbrecht R, Tissot F, Agrawal S, Pagano L, Pettrikos G, Viscoli C, et al. 2013-Updated of the ECIL guidelines for antifungal therapy in leukemia and HSC T patients (ECIL-5). [consultado 15 May 2015]. Disponible en: [http://www.kobe.fr/ecil/telechargements2013/ECIL\\_Antifungal\\_Therapy.pdf](http://www.kobe.fr/ecil/telechargements2013/ECIL_Antifungal_Therapy.pdf)
- Íñigo M, Pemán J, del Pozo JL. Antifungal activity against *Candida* biofilms. Int J Artif Organs. 2012;35:780-91.
- Kontoyiannis DP, Marr KA, Park BJ, Alexander BD, Anaissie EJ, Walsh TJ, et al. Prospective surveillance for invasive fungal infections in hematopoietic stem cell transplant recipients, 2001-2006: Overview of the Transplant-Associated Infection Surveillance Network (TRANSNET) Database. Clin Infect Dis. 2010;50:1091-100.
- Legrand F, Lecuit M, Dupont B, Bellaton E, Huerre M, Rohrlisch PS, et al. Adjuvant corticosteroid therapy for chronic disseminated candidiasis. Clin Infect Dis. 2008;46:696-702.
- Lortholary O, Desnos-Ollivier M, Sitbon K, Fontanet A, Bretagne S, Dromer F. Recent exposure to caspofungin or fluconazole influences the epidemiology of

- candidemia: A prospective multicenter study involving 2,441 patients. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011;55:532–8.
21. Mann PA, McNicholas PM, Chau AS, Patel R, Mendrick C, Ullmann AJ, et al. Impact of antifungal prophylaxis on colonization and azole susceptibility of *Candida* species. *Antimicrob Agents Chemother.* 2009;53:5026–34.
  22. Martino R, Salavert M, Parody R, Tomás JF, de la Cámara R, Vázquez L, et al. *Blastoschizomyces capitatus* infection in patients with leukemia: Report of 26 cases. *Clin Infect Dis.* 2004;38:335–41.
  23. Miceli MH, Díaz JA, Lee SA. Emerging opportunistic yeast infections. *Lancet Infect Dis.* 2011;11:142–51.
  24. Mikulska M, Calandra T, Sanguinetti M, Poulain D, Viscoli C, Third European Conference on Infections in Leukemia Group. The use of mannan antigen and anti-mannan antibodies in the diagnosis of invasive candidiasis: recommendations from the Third European Conference on Infections in Leukemia. *Crit Care.* 2010;14:R222.
  25. Moreno Camacho A, Ruiz Camps I. Nosocomial infection in patients receiving a solid organ transplant or haematopoietic stem cell transplant. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2014;32:386–95.
  26. Ostrosky-Zeichner L, Alexander BD, Kett DH, Vazquez J, Pappas PG, Saeki F, et al. Multicenter clinical evaluation of the (1→3)beta-D-glucan assay as an aid to diagnosis of fungal infections in humans. *Clin Infect Dis.* 2005;41:654–9.
  27. Pagano L, Cairá M, Nosari A, van Lint MT, Candoni A, Offidani M, et al. Fungal infections in recipients of hematopoietic stem cell transplants: results of the SEIFEM B-2004 study—Sorveglianza Epidemiologica Infezioni Fungine Nelle Emopatie Maligne. *Clin Infect Dis.* 2007;45:1161–70.
  28. Pemán J, Ruiz I. Infección fúngica invasora producida por *Candida* spp. y otras levaduras. En: Pahissa A, editor. *La infección fúngica invasora*. Madrid: Entheos; 2010. p. 125–60.
  29. Pemán J, Salavert M. Epidemiology and prevention of nosocomial invasive infections by filamentous fungi and yeasts. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2013;31:328–41.
  30. Puig-Asensio M, Padilla B, Garnacho-Montero J, Zaragoza O, Aguado JM, Zaragoza R, et al. CANDIPOP Project; GEIH-GEMICOMED (SEIMC); REIPI. Epidemiology and predictive factors for early and late mortality in *Candida* bloodstream infections: A population-based surveillance in Spain. *Clin Microbiol Infect.* 2014;20:0245–54.
  31. Puig-Asensio M, Ruiz-Camps I, Fernández-Ruiz M, Aguado JM, Muñoz P, Valerio M, et al. CANDIPOP Project, GEIH-GEMICOMED (SEIMC), and REIPI. Epidemiology and outcome of candidaemia in patients with oncological and haematological malignancies: Results from a population-based surveillance in Spain. *Clin Microbiol Infect.* 2015;21, 491.e1–491.e10.
  32. Ramos A, Cabero M, Orden B, Ángel-Moreno A, Forés R. Fungemia por *Rhodotulula mucilaginosa*. Presentación de dos casos. *Rev Esp Quimioter.* 2012;25:76–8.
  33. Reboli AC, Rotstein C, Pappas PG, Chapman SW, Kett DH, Kumar D, et al. Anidulafungin Study Group. Anidulafungin versus fluconazole for invasive candidiasis. *N Engl J Med.* 2007;356:2472–82.
  34. Slavin MA, Sorrell TC, Marriott D, Thursky KA, Nguyen Q, Ellis DH, et al. Australian Candidemia Study, Australian Society for Infectious Diseases. Candidemia in adult cancer patients: Risks for fluconazole-resistant isolates and death. *J Antimicrob Chemother.* 2010;65:1042–51.
  35. Suzuki K, Nakase K, Kyo T, Kohara T, Sugawara Y, Shibasaki T, et al. Fatal *Trichosporon* fungemia in patients with hematologic malignancies. *Eur J Haematol.* 2010;84:441–7.
  36. Tomblyn M, Chiller T, Einsele H, Gress R, Sepkowitz K, Storek J, et al. Center for International Blood and Marrow Research; National Marrow Donor program; European Blood and Marrow Transplant Group; American Society of Blood and Marrow Transplantation; Canadian Blood and Marrow Transplant Group; Infectious Diseases Society of America; Society for Healthcare Epidemiology of America; Association of Medical Microbiology and Infectious Disease Canada; Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for preventing infectious complications among hematopoietic cell transplantation recipients: A global perspective. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2009;15:1143–238.
  37. Ullmann AJ, Lipton JH, Vesole DH, Chandrasekar P, Langston A, Tarantolo SR, et al. Posaconazole or fluconazole for prophylaxis in severe graft-versus-host disease. *N Engl J Med.* 2007;356:335–47.
  38. Ullmann AJ, Akova M, Herbrecht R, Viscoli C, Arendrup MC, Arikian-Akdagli S, et al., ESCMID Fungal Infection Study Group. ESCMID\* guideline for the diagnosis and management of *Candida* diseases 2012: Adults with haematological malignancies and after haematopoietic stem cell transplantation (HCT). *Clin Microbiol Infect.* 2012;18 Suppl 7:53–67.
  39. Vallejo Llamas JC, Ruiz-Camps I. Infección fúngica invasora en los pacientes hematólogicos. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2012;30:572–9.
  40. Van Burik JA. Micafungin versus fluconazole for prophylaxis against invasive fungal infections during neutropenia in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *Clin Infect Dis.* 2004;39:1407–16.
  41. Vazquez J, Reboli AC, Pappas PG, Patterson TF, Reinhardt J, Chin-Hong P, et al. Evaluation of an early step-down strategy from intravenous anidulafungin to oral azole therapy for the treatment of candidemia and other forms of invasive candidiasis: Results from an open-label trial. *BMC Infect Dis.* 2014;14:97.
  42. Wingard JR, Carter SL, Walsh TJ, Kurtzberg J, Small TN, Baden LR, et al. Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network. Randomized, double-blind trial of fluconazole versus voriconazole for prevention of invasive fungal infection after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Blood.* 2010;116:5111–8.