



Infecciones Fúngicas Sistémicas

MANUAL PRÁCTICO

SEGUNDA EDICIÓN

EDITORES

Dr. Fernando Riera

Dra. Ana Paulina Celi

Dr. Luis Thompson

Asociación Panamericana de Infectología, 2017



ISBN: 978-9942-28-594-2



9 789942 285942

© Asociación Panamericana de Infectología, 2017
Segunda edición. Abril, 2017

ISBN 978-9942-28-594-2

Edición: Latido, Central de Comunicación
www.latidopro.com

Impresión: Quito, Ecuador
Impreso en Ecuador · Printed in Ecuador

Infecciones Fúngicas Sistémicas

———— MANUAL PRÁCTICO ————

EDITORES

Dra. Ana Paulina Celi

Dr. Fernando Riera

Dr. Luis Thompson

Asociación Panamericana de Infectología, 2017

Prólogo

Desde su primera edición en 2015, el Manual de Infecciones Fúngicas Sistémicas de la Asociación Panamericana de Infectología ha comenzado a ser una herramienta importante para los médicos clínicos e infectólogos de Latinoamérica.

Este manual, de formato simple y accesible, puede ser utilizado para la formación médica y, también, como material de consulta para médicos con experiencia, por la rigurosa información que brinda.

Los autores seleccionados para escribir los distintos capítulos son expertos reconocidos en el ámbito internacional.

En esta edición, los autores se han esforzado nuevamente para brindar toda la información necesaria de manera didáctica, clara, concisa y, a la vez, completa y actualizada.

El nuevo manual agrega un capítulo de introducción a la micología para médicos clínicos; y otro de profilaxis antifúngica en pacientes inmunocomprometidos.

Nuevamente, el compromiso y esfuerzo de la Asociación Panamericana de Infectología permite que el Manual de Infecciones Fúngicas Sistémicas se mantenga actualizado, en una época en que las micosis son patologías que aumentan en frecuencia y registran una elevada mortalidad; y permite que se constituya en una guía para que los médicos podamos seguir ofreciendo a nuestros pacientes el mejor diagnóstico y tratamiento con una visión adecuada a la realidad de Latinoamérica.

Constituye para mí un honor poder hacer el prólogo de esta segunda edición y aprovechar la oportunidad para expresar mi agradecimiento y admiración para los autores de los capítulos del libro.

También agradecer a laboratorios Gilead que a través de un grant educativo colaboró con este proyecto.

Dr. Fernando Riera
Editor

Autores

Javier Afeltra

Médico Micólogo
Buenos Aires, Argentina

Eduardo Arathoon

Médico Infectólogo
Guatemala, Guatemala

Raquel Ballesté

Médica Infectóloga
Uruguay

Beatriz Bustamante

Médica Infectóloga
Lima, Perú

Juan Pablo Caeiro

Médico Infectólogo
Córdoba, Argentina

Ana Paulina Celi de la Torre

Médica Infectóloga
Quito, Ecuador

Arnaldo Colombo

Médico Infectólogo
San Pablo, Brasil

Jorge Alberto Cortés

Médico Infectólogo
Bogotá, Colombia

Patricio Godoy

Tecnólogo Médico
Valdivia, Chile

Silvio A. Marques

Médico Dermatólogo
Botucatu (SP), Brasil

Rinaldo Poncio Mendes

Médico Infectólogo
Botucatu (SP), Brasil

Vinicius Ponzio

Médico Infectólogo,
San Pablo, Brasil

Flavio de Queiroz Telles

Médico Infectólogo
Paraná, Brasil

Fernando Riera

Médico Infectólogo
Córdoba, Argentina

Rita Rojas Fermín

Médica Infectóloga
Santo Domingo, República Dominicana

Lourdes Rodríguez Piazzè

Medica Infectóloga
Lima, Perú

Luis Thompson

Médico Infectólogo
Santiago, Chile

Iris Nora Tiraboschi

Médica Infectóloga
Buenos Aires, Argentina

Ángela María Tobón

Médica Internista
Medellín, Colombia

Ricardo Rabagliati

Médico Infectólogo
Santiago, Chile

José Vidal

Médico Infectólogo
Sao Paulo, Brasil

Jeanette Zurita

Médica Microbióloga
Quito, Ecuador

Contenido

PARTE 1. INFECCIONES FÚNGICAS

| | |
|--|-----|
| I. Generalidades sobre micología..... | 15 |
| II. Aspergilosis | 39 |
| III. Candidemia (Candidiasis)..... | 59 |
| IV. Mucormicosis (Zigomicosis)..... | 89 |
| V. Fusariosis | 105 |
| VI. Histoplasmosis | 115 |
| VII. Criptococosis | 133 |
| VII. Coccidioidomicosis | 161 |
| IX. Paracoccidioidomicosis..... | 179 |
| X. Esporotricosis..... | 191 |
| XI. Profilaxis antifúngica en pacientes oncohematológicos y trasplantes de células hematopoyéticas..... | 209 |

PARTE 2. ANTIFÚNGICOS

| | |
|---|-----|
| Anfotericina b deoxicolato | 226 |
| Anfotericina B liposomal..... | 228 |
| Anfotericina B complejo lipídico | 230 |
| Fluconazol | 232 |
| Itraconazol | 234 |
| Voriconazol | 236 |
| Posaconazol..... | 238 |
| Isavuconazol..... | 240 |
| Ketoconazol | 242 |
| Caspofungina..... | 244 |
| Micafungina..... | 246 |
| Anidalfungina..... | 248 |
| Tablas comparativas de anfotericinas..... | 250 |
| Tablas comparativas de triazoles | 252 |
| Tablas comparativas de equinocandinas | 255 |

PARTE **1**

Infecciones Fúngicas



GENERALIDADES SOBRE MICOLOGÍA

Patricio Godoy

Profesor Asociado, Universidad Austral de Chile
Valdivia, Chile

Generalidades sobre micología

Los hongos son organismos eucariotas que poseen núcleos organizados. En su citoplasma encontramos mitocondrias, vacuolas, vesículas, retículo endoplasmático, microtúbulos, ribosomas, cristales de glicógeno y complejo de Golgi. Son heterótrofos: que no pueden sintetizar sus propios nutrientes. Presentan un conjunto de características propias que permiten su diferenciación respecto de las plantas, por ejemplo, no sintetizan clorofila, no tienen celulosa en la composición de su pared celular -excepto algunos hongos acuáticos sin importancia clínica que, además, pueden presentar flagelos (Oomycota)-, no almacenan almidón como sustancia de reserva y no tienen organización de células como tejidos o sistemas.^{1, 2}

Los hongos son los microorganismos de mayor distribución en la naturaleza. Los podemos encontrar en el suelo, agua, aire, sobre la superficie de objetos inanimados, en el ambiente cerrado de casa, hospitales, edificios e, incluso, colonizando animales y al propio ser humano. Son considerados los principales degradadores de materia orgánica de nuestro planeta y poseen gran capacidad de adaptación, por lo que sobreviven y se reproducen en diferentes sustratos, temperaturas y condiciones atmosféricas.^{3, 4}

Taxonomía

Hasta el año 1980, la taxonomía de los hongos se basaba principalmente en sus características de colonia en medios de cultivo adecuados, y en la conidiogénesis observada bajo microscopía de luz. Hoy en día, la taxonomía se basa, además de los criterios clásicos antes mencionados, en la ultra-estructura, la caracterización fisiológica y la secuenciación de genes como los de la B tubulina, la calmodulina y la actina. Hibbet, junto a otros autores,⁵ presenta una de las clasificaciones taxonómicas más utilizadas por los investigadores hoy en día. Ellos clasifican a los hongos en un Reino Fungi, un subreino Dicyaria (donde se encuentran las divisiones Ascomycota y Basidiomycota) y siete divisiones (phyla); de donde derivan 35 clases, 12 subclases y 129 órdenes. Estos autores eliminan la clásica división Zygomycota, ahora comprendida dentro del phylum Glomeromycota, quedando sólo el subphylum Mucoromycotina (en este último grupo se encuentran los principales agentes de la mucormicosis).^{2, 5}

Figura 1: Clasificación del Reino Fungi⁵

| Reino | Fungi |
|--------------------------|--|
| | <i>Chytridiomycota</i> |
| | <i>Callimastigomycot</i> |
| <i>Phylum (División)</i> | <i>Blastocladiomycota</i> |
| | <i>Microsporidia</i> |
| | <i>Glomeromycota (Agentes de Mucormicosis)</i> |
| <i>Subreino</i> | <i>Dicarya</i> |
| <i>Phylum (División)</i> | <i>Ascomycota</i> |
| | <i>Basidiomycota</i> |

Nutrición

Los hongos son los únicos microorganismos no procariotas que se nutren por digestión extracelular y posterior absorción y presentan grandes diferencias con las bacterias en tamaño, estructura celular y composición química. Con relación a la nutrición, son considerados quimio-heterotróficos, pues solamente consiguen absorber pequeñas partículas solubles como monosacáridos, aminoácidos o péptidos compuestos por un máximo de tres aminoácidos. El proceso de absorción de los nutrientes depende exclusivamente de la producción de exoenzimas que degradan los sustratos, constituyendo partículas diminutas en solución acuosa que son posteriormente internadas a través de transporte activo y pasivo -esta característica los diferencia de otros eucariontes-.^{1, 6, 7}

La producción del tipo de enzima dependerá del tipo de hongo y el sustrato. **Por ejemplo:** los dermatofitos principalmente producen queratinasas, que degradan la queratina de la piel, pelos y uñas. Otros hongos producirán hialuronidasas para degradar ácido hialurónico, colagenasas, elastasas. Las enzimas secretadas dependerán del sustrato que será asimilado.⁷

En general, los hongos tienen un metabolismo primario donde ocurren las reacciones catabólicas y anabólicas necesarias para el mantenimiento y crecimiento de las células: al degradar la materia orgánica, esta es transformada a través de la respiración aerobia en CO_2 , H_2O , energía en forma de ATP (38 ATP por mol de glucosa) y nuevas células. Ciertos hongos levaduriformes, además de realizar la respiración aerobia, realizan un proceso de fermentación cuyos productos finales son CO_2 , etanol, energía (2 ATP por mol de glucosa) y células. Por este motivo, muchos hongos son utilizados en la industria de alimentos y bebidas alcohólicas.⁶

Durante el metabolismo secundario, los hongos utilizan rutas metabólicas alternativas de sustancias no vitales para la célula: los metabolitos producidos como las micotoxinas (aflatoxinas, ocratoxinas, fumonisinas), antibióticos (penicilina, cefalosporinas), antifúngicos (griseofulvina, equinocandinas). Otros metabolitos (ciclosporinas, lovastatina) confieren al hongo una ventaja adaptativa importante.^{7, 8, 9}

Pared y membrana celular

La pared celular fúngica está compuesta principalmente por quitina y β -glucanas en una proporción que, en la pared de estos compuestos es variable y depende de la posición sistemática de los hongos. Los componentes principales de la pared celular fúngica son hexosas y hexoaminas, que forman las mananas, glucanas y galactomananas (galactomanana, compuesto que se utiliza para el diagnóstico de la aspergilosis invasiva). Algunos hongos tienen una pared rica en quitina (N-acetil glicosamina), otros poseen complejos polisacáridos y proteínas, con predominancia de cisteína. Estos compuestos otorgan rigidez a la estructura del hongo.^{1,10}

La membrana celular posee principalmente ergosterol (lípidos muy parecido al colesterol de la célula humana), un esteroles que poseen todos los hongos excepto especies del género *Pneumocystis*. Este esteroles puede ser utilizado para la identificación y cuantificación de géneros fúngicos y sirve de sitio diana para los antifúngicos del grupo de los azoles, alilaminas y polienos que presentan actividad fungistática o fungicida.^{2,4}

Tipos de micelio

El cuerpo vegetativo de los hongos es denominado talo. Dependiendo del talo, el hongo puede ser unicelular (hongos levaduriformes) o micelial (formado por hifas). La función del talo de micelio vegetativo es absorber nutrientes. Es el tipo de talo que observamos frecuentemente en una nuestra clínica bajo examen microscópico directo de un paciente con una infección fúngica: el micelio reproductivo encargado de la reproducción de los hongos se observa en el laboratorio, en los medios de cultivo y, principalmente, en la naturaleza. Raramente se observa en muestras clínicas. Esto se debe a la respuesta inmune del paciente, al tipo de patología y al agente fúngico involucrado. El micelio reproductivo se puede observar en cuadros clínicos producidos por agentes levaduriformes (*Candida*) y en casos de hongos filamentosos como *Scedosporium*, *Fusarium*, *Aspergillus*, etc. La

morfología fúngica no es fija ya que existen algunos hongos dimórficos que pueden cambiar la conformación de su pared de micelio filamentosos a levaduriforme, o viceversa, dependiendo de las condiciones de la temperatura principalmente.^{1, 11, 12}

Un amplio grupo de hongos producen el talo micelial que está conformado por la hifas, que son estructuras filamentosas tubulares semejantes a un cabello. Estas presentan pared celular y membrana celular en cuyo interior encontramos los núcleos, material citoplasmático, organelos, y cuyo crecimiento siempre es de tipo apical. Las hifas pueden ser tabicadas. Ello significa que se observa, cada cierto espacio, un tabique o septo. Las hifas tabicadas, que se observan en hongos más evolucionados, ayudan a evitar la desecación y aportan a la diferenciación.^{1, 6}

Otros hongos se presentan como células únicas que se multiplican por gemación por células similares que se depositan sobre la superficie. Esta composición se denomina de blastoconidio. El brote puede permanecer unido a la célula madre y producir una cadena de células. Esta estructura se denomina de pseudohifas. El conjunto de pseudohifas se conoce como de pseudomicelio.¹⁰

Cuando el laboratorio informa mediante un examen microscópico directo (KOH 20%-40%), de la presencia de hifas tabicadas hialinas (**fig. 1**), el clínico debe interpretar este hallazgo como una hialohifomicosis (hongo que no presenta melanina). Si el laboratorio informa la presencia de hifas tabicadas dematiáceas (**fig. 2**), hongo melanizado, entonces se trata de una feohifomicosis. También puede observarse una estructura diferente a las anteriores: el talo muriforme (**fig. 3**), de cuerpos escleróticos o fumagoides, que es una estructura de coloración negra de pared gruesa con septos transversales y horizontales, producto de la respuesta inmune y la presión tisular, en cuyo caso el clínico debe interpretar el informe como una micosis subcutánea denominada de cromoblastomicosis. La presencia de hifas cenocíticas o no tabicadas (**fig. 4**) en un examen directo indica un cuadro clínico de mucormicosis.

Reproducción

Los hongos se reproducen sexualmente (hongos perfectos o teleomorfos) y asexualmente (hongos imperfectos o anamorfos). El producto final de su producción se conoce como esporas, también llamadas conidios o propágulos.

Laboratoristas y clínicos deben poner especial atención en el tipo de reproducción de los hongos, que es la que determina su taxonomía, según la reproducción sea sexual o asexual, siendo la fase sexual la que prevalece. **Por ejemplo:** *Pseudoallescheria apiosperma* corresponde a la forma sexual de *Scedosporium Apiosperma*; *Filobasidiella Neoformans* corresponde a la forma sexual de *Cryptococcus Neoformans*; las formas sexuales de *Aspergillus* corresponden a *Emericella*, *Neosartorya*, *Fennellia* y *Eurotium*.^{13, 14, 15}

En micología clínica, en un 95% de casos el laboratorio informará de la fase asexual del hongo, ya que la fase sexual es difícil de observar, dependiendo esta última de muchos factores, entre ellos, y el más importante, la existencia de la fusión de dos talos de polaridad diferente. Si, con los métodos clásicos que son la base de la identificación de los agente etiológicos, no se observan estructuras de reproducción, el laboratorio deberá recurrir a las técnicas de proteómica o técnicas moleculares para la identificación.¹⁶

Diagnóstico de Laboratorio

El diagnóstico en el laboratorio dependerá principalmente de una adecuada toma de muestra (el material biológico debe ser suficiente como para aplicar diferentes técnicas). Es indispensable que el médico indique la sospecha clínica y proporcione al laboratorio la suficiente información, que permitirá al laboratorio anticipar la metodología por utilizar, identificar el agente etiológico y seguir los protocolos de bioseguridad. Los clínicos deben especificar el sitio de colecta, la enfermedad de base, el tratamiento, los viajes recientes, la residencia, la ocupación del paciente, entre otras informaciones.

1. Toma de muestra

Mucosa de cavidad oral

El raspado de la superficie epitelial comprometida debe realizarse empleando un hisopo (tórula) embebido en solución salina o un bisturí rombo romboide esterilizado. Las lesiones sospechosas de micosis endémicas deben ser investigadas mediante un raspado más profundo obtenido con bisturí.

La mucosa puede obtenerse también mediante un lavado de la cavidad oral. El material se obtendrá después de un enjuague con 25 ml de solución salina a 0,9% por 30 segundos. El material del enjuague deberá depositarse en un frasco de plástico estéril. El material deberá ser transportado a temperatura ambiente hasta 30 minutos de recolectada la muestra.^{17,18}

Mucosa genital femenina

Para obtener una muestra de mucosa genital femenina, se debe suspender toda medicación antibiótica y/o antifúngica (local u oral) 10 días antes de la toma de la muestra. La paciente no debe tener relaciones sexuales por lo menos 3 días antes de la extracción de la muestra. La higiene deber ser realizada 48 horas antes de la toma de la muestra, sin ducha vaginal. El médico debe utilizar un espéculo desechable para tomar la secreción de la mucosa del saco vaginal posterior, con ayuda de un hisopo (tórula). Las muestras deben ser enviadas de inmediato al laboratorio, en solución salina estéril para evitar la desecación.^{11, 17,18}

Mucosa genital masculina

La muestra del área afectada del glande o prepucio debe ser colectada con un hisopo (tórula) humedecido. Las muestras deben ser enviadas de inmediato al laboratorio, en solución salina estéril.

Micosis subcutáneas

Lesiones supurativas

En el caso de abscesos cerrados, la obtención de material purulento se hace por punción con jeringa estéril o por drenaje. Después de una previa asepsia del lugar implicado. Cuando el absceso drena espontáneamente, el material purulento debe ser colectado con hisopo (tórula). Las muestras deben ser enviadas de inmediato al laboratorio en solución salina estéril.

Lesiones sugerentes de cromoblastomicosis

En la superficie cutánea lesionada generalmente se observan puntos negros debido a la liberación transepitelial del hongo. Las escamas y costras en estos puntos negros se obtienen con ayuda de un bisturí estéril o de una aguja hipodérmica. Se recomienda la realización de dos biopsias: una para el cultivo corriente del laboratorio de micología, que debe ser transportada en suero fisiológico; otra, para el servicio de histopatología, que debe ir en formalina al 10%.¹⁹

Lesiones sugerentes de lobomicosis

La muestra comprende básicamente una biopsia en las mismas condiciones que las de la muestra para cromoblastomicosis. Adicionalmente, se pueden colectar secreciones de las lesiones ulceradas con bisturí rombo.¹⁹

Muestras de micosis sistémicas

Nariz y senos nasales

La toma de muestra para la búsqueda de los agentes de rinosinusitis puede ser realizada a partir de las siguientes técnicas: hisopo (tórula) en la mucosa nasal o nasofaringe, y tubo con suero fisiológico para evitar la desecación; endoscopia nasal (con endoscopio rígido o flexible) con aspirado; lavado de la secreción nasal (principalmente del meato medio); punción directa (por

trocánter) con aspiración de secreción y/o biopsia de la mucosa del seno maxilar.

Las biopsias son el patrón oro para el diagnóstico. Las muestras deben ser enviadas inmediatamente al laboratorio sin refrigerar.^{17, 18}

Secreciones respiratorias y lavado bronco-alveolar ^{17, 18}

Las muestras de esputo se obtienen después de la inhalación o por expectoración espontánea. El aspirado traqueal se aplica mayormente a pacientes con ventilación mecánica. El lavado bronco-alveolar se obtiene mediante la infusión y aspirado de solución fisiológica en pacientes sometidos a broncoscopia. El volumen que debe ser enviado al laboratorio es de 15 ml mínimo, en tubo seco. Su envío al laboratorio debe ser inmediato. El procesamiento debe realizarse antes de 1 hora.

Biopsia pulmonar

Se realiza mediante punción directa de la lesión, biopsia trans-bronquial o toracotomía. Se envían dos muestras: una, en suero fisiológico para el cultivo corriente del laboratorio de micología; otra, en formalina al 10%, para el Servicio de Histopatología. El laboratorista que trabaje la biopsia debe saber que no puede macerarse, para evitar la destrucción de las hifas.

Esputo

Antes de recoger la expectoración profunda, que debe ser a primera hora de la mañana, el paciente debe remover la prótesis dental y realizar un enjuague con agua hervida y enfriada. Se debe tomar por lo menos 2 muestras que no deben contener saliva. El material debe ser recolectado en frasco estéril de boca ancha, y enviado al laboratorio lo más rápido posible. El cultivo de esputo puede llegar a ser más o menos específico para el diagnóstico infeccioso, por lo que, según la sospecha del tipo de infección fúngica, su resultado debe ser interpretado con cautela, dada la existencia de hongos que son parte de nuestra microbiota.^{11, 17, 18}

Médula ósea

El procedimiento médico de toma de muestra de médula ósea requiere de una rigurosa asepsia. La toma de la muestra, de 2 a 3 ml, debe realizarse con una jeringa heparinizada, y debe ser transportada inmediatamente al laboratorio, donde deberá ser sembrada directamente en medios de cultivo adecuados. Se recomienda tomar los aspirados de médula ósea en frascos de hemocultivo pediátricos de sistemas automatizados, que contienen una proporción de muestra/caldo ideal.¹⁸

Líquido cefalorraquídeo (LCR)

El procedimiento médico de toma de muestra de líquido cefalorraquídeo requiere de una rigurosa asepsia. El volumen mínimo necesario para la tinción negativa y el cultivo es de 0,5 ml. La muestra debe ser acondicionada en tubo seco y enviada al laboratorio lo más rápido posible, sin refrigerar.

Sangre

La sangre debe ser colectada, de preferencia, antes de la administración de antibióticos y en condiciones de asepsia. El volumen de sangre inoculada en los frascos de hemocultivos debe respetar las orientaciones proporcionadas por el fabricante de los frascos. A continuación, los diferentes volúmenes requeridos para frascos del sistema BACTEC:

- Bactec Plus Aerobic/F: 8-10 ml (frasco adulto)
- Bactec Ped Plus/F: 1-3 ml (frasco pediátrico)
- Bactec Myco/F-Lytic: 1-5 ml

Debe identificarse cada frasco con toda la información, y enviarse al laboratorio, junto con la solicitud médica debidamente escrita, en un tiempo máximo y crítico de hasta 30 minutos después de la recolección, sin refrigerar.

Algunas observaciones son importantes en la recuperación de patógenos de sangre: en adultos, cuanto mayor es el volumen

de sangre procesado, mejor es la recuperación de los microorganismos; la realización de colectas seriadas (más de una vez) aumentan la posibilidad de aislamiento de patógenos, sobre todo cuando la fungemia/bacteremia ocurre de forma intermitente o transitoria; se recomienda un total de al menos 2 a 3 colectas en 24 horas por episodio de sepsis, siendo que cada colecta debe contener al menos 20 a 30 ml de sangre en pacientes adultos; en pacientes graves, diferentes colectas pueden ser realizadas en intervalos de minutos, mas deben ser colectadas de diferentes partes del cuerpo.¹⁷

Criterios de rechazo de muestras por parte del laboratorio

Se rechazará una muestra cuando se presente alguna de las siguientes situaciones: discrepancias entre el pedido médico y la identificación de la muestra; origen de la muestra o tipo de la muestra no identificadas; muestras enviadas en frascos o medios de transporte inadecuados para el examen solicitado; muestras colectadas y enviadas tardíamente al laboratorio, después de 24 horas, por ejemplo; biopsias enviadas en formalina para examen directo y cultivo.¹⁸

2. Examen microscópico directo

Este examen es de bajo costo y de rápida ejecución. Puede ser aplicado a cualquier material biológico bajo sospecha de infección fúngica. Se realiza utilizando hidróxido de potasio (KOH) al 10% o al 20%. Se le puede aumentar tinta azul o negra (permanente, esto es importante) para un mejor contraste. En el caso de las micosis superficiales en que se analizan las escamas de piel, uñas y pelos, la clarificación demora un mínimo de 12 horas. Por este motivo, el clínico debe solicitar el resultado a las 24 horas. Este examen es menos sensible que el cultivo.

El examen microscópico directo puede fornecer la identificación parcial y, en algunos casos, completa del agente fúngico como, por ejemplo: en la *Pitiriasis versicolor*, mediante la visualización de los filamentos cortos y levaduras del género *Malassezia*,

que se tiñen cuando utilizamos la tinta azul o negra permanente en las escamas de piel; bajo sospecha de una micosis sistémica cuando observamos una levadura multibrotante en una muestra de mucosa o tejido; en el caso del diagnóstico de *Paracoccidioides brasiliensis*; cuando realizamos una tinción negativa, utilizando como líquido de contraste la tinta china, para una muestra de líquido cefalorraquídeo, en la cual se observan levaduras capsuladas, de halo transparente, en un fondo oscuro, con la levadura del género *Cryptococcus* como agente etiológico. En otras situaciones, la identificación mediante el examen microscópico directo es la única herramienta disponible para el diagnóstico, visto que algunos hongos no son cultivables, como: los agentes etiológicos de la enfermedad de Jorge Lobo, *Lacazia loboi*, que hoy en día se pueden cultivar; la Rinosporidiosis, que hoy es reconocida como una parasitosis pero que, por mucho tiempo, fue considerada un hongo (*Rhinosporidium seeberi*); o la Adiaspiromicosis producida por *Emmonsia*.^{12, 13, 19}

Otra herramienta muy útil para realizar el examen microscópico directo es la tinción con blanco de calcoflúor, un compuesto químico que sirve para teñir la pared celular de los hongos. La única dificultad de la técnica es que el laboratorista debe realizar la observación en un microscopio de fluorescencia. Las tinciones de Gram y Giemsa son utilizadas para muestras de secreciones (vaginales), líquidos (sangre, lavado bronquio alveolar) y escamas (córnea) en los cuales podemos observar levaduras, pseudohifas y talo filamentoso de color azul o lila (los hongos se observan Gram positivo). La Tinción de Wright también puede ser utilizada para muestras de sangre y médula ósea para el diagnóstico de histoplasmosis, en que las levaduras se tiñen tenuemente con un halo transparente.¹⁰

3. Técnicas histológicas

El examen histopatológico tiene por objetivo evaluar dos aspectos principales: primero, determinar la respuesta inflamatoria desarrollada en el proceso infeccioso y, segundo, caracterizar, desde el punto de vista morfológico, los elementos fúngicos

presentes en el tejido. El examen anatomopatológico permite identificar el agente causal por sus características morfológicas y, también, evaluar la respuesta inflamatoria.¹⁷

Tinciones utilizadas en micología

Para el análisis de las micosis se utilizan 3 tinciones: Hematoxilina-Eosina (H-E), utilizada principalmente para observar la respuesta inflamatoria al agente fúngico; PAS (Ácido Peryódico de Schiff), que oxida los 1,2-glicoles, formándose grupos aldehído que, con el reactivo de Schiff, reaccionan tiñendo el citoplasma de los hongos de un color rojo luminoso; la tinción de Gomori-Grocott, que es una variación de la tinción argéntica, impregna las estructuras fúngicas con plata y produce una coloración café oscura, cuyo tejido se tiñe de color verde cuando se utiliza el colorante Verde Malaquita. Otras tinciones complementarias pueden también ser utilizadas, como el Fontana-Masson, para el estudio del pigmento melanina, importante para identificar las feohifomicosis. La tinción de Mucicarmin de Mayer se utiliza para la identificación de *Cryptococcus* spp. y de otros hongos como *Rhodotorula* que, en su pared o cápsula, contengan glicoproteínas, presentándose una tonalidad rosa oscura.¹⁰

4. Cultivos

El aislamiento de los hongos en cultivo permite la identificación de los principales agentes de infecciones fúngicas. La gran mayoría de los hongos no requiere de medios ricos en nutrientes. En general, ellos tienen sus propias estructuras de reproducción, necesarias para su identificación en medios pobres, por lo tanto, los laboratorios deben tener, para el caso de las levaduras, agar Sabouraud (SDA), medios cromogénicos (CHROMagar, Albicans ID); agar arroz o maíz para la preparación de microcultivos y para la identificación de hongos filamentosos; agar papa (PDA), agar papa-zanahoria (PCA), agar avena (OAT), agar Czapeck (CZK), agar extracto de malta (MEA), entre otros.^{12, 13}

Es importante adicionar antibióticos a los medios de cultivo, como cloranfenicol y/o gentamicina, para evitar contaminación bacteriana. Además, se puede utilizar antifúngicos como la cicloheximida, que evita el crecimiento de hongos ambientales. En el laboratorio de -micología debemos utilizar varios medios de cultivo, con y sin cicloheximida, ya que este antifúngico inhibe el crecimiento de hongos patógenos importantes como *Cryptococcus neoformans/gattii*, *Penicillium marneffeii*, especies del género *Aspergillus*, *Lomentospora (Scedosporium) prolificans*, algunas especies del género *Candida* y agentes de mucormicosis.¹⁸

Hongos filamentosos

En general, los hongos filamentosos producen sus estructuras de reproducción en medios de cultivo pobres en nutrientes como los mencionados en el apartado anterior. La temperatura de incubación varía entre 25°C y 28°C. El tiempo de incubación puede variar entre 3 días, como en el caso de los agentes de mucormicosis y algunos agentes de hialohifomicosis, y 45 días, como en el caso de algunos agentes de dermatofitosis y feohifomicosis. Debemos incubar a los agentes de micosis endémicas y a las especies del género *Sporothrix* a dos temperaturas, ya que estos agentes son dimórficos, para los cuales se recomienda una incubación extendida de hasta 8 semanas.

Las esporas producidas pueden presentar diferentes características de tamaño y forma, estar constituidas por una o más células, y ser móviles o inmóviles. Pueden ser producidas y permanecer hasta su madurez dentro de estructuras especializadas como esporangios, zoosporangios o ascomas; o formarse y madurar dentro de estructuras especializadas (esporógenas) tales como basidios, fiálides o anélides o, directamente, de la hifa, como los artroconidos y aleurosporas, producidos por varios tipos de hongos, incluidos los dermatófitos (agentes de tiñas). Todas estas características facilitan la identificación clásica de los hongos filamentosos.^{13, 17}

Hongos levaduriformes

La mayoría de las levaduras producen colonias glabras, de color blanco o beige, y de aspecto cremoso y superficie lisa en agar Sabouraud. Según las condiciones nutricionales o de incubación, algunas cepas muestran un borde fino estrellado o franjado en el margen de la colonia. Las diversas especies no pueden ser diferenciadas macroscópicamente cuando se utilizan medios de cultivo habituales para el aislamiento. Por otra parte, algunas características macromorfológicas del cultivo son peculiares de determinados géneros: *Rhodotorula* spp. produce colonias de color naranja; *Cryptococcus* spp. produce colonias mucosas debido a la presencia de cápsula; colonias de *Trichosporon* spp. presenta aspecto seco y superficie rugosa. Finalmente, las levaduras dematiáceas producen colonias negras debido a la alta concentración de melanina en la pared celular. La gran mayoría de las levaduras crecen bien a temperaturas de incubación entre 32 y 35°C.¹⁷

Las levaduras son organismos unicelulares, redondeados, ovales o alargados que se reproducen por brote simple o fisión. La formación de los brotes ocurre generalmente en la posición polar. También se observan brotes que nacen simultáneamente en varios puntos. Los brotes, o células hijas, son liberados de la célula-madre para formar células independientes llamadas de blastoconidios o blastosporos, que pueden continuar unidos y dar origen a las células alargadas llamadas de pseudo-hifas o hifas verdaderas, las cuales no presentan constricción en los septos intercelulares. Además de los blastoconidios y pseudo-hifas, las levaduras pueden presentar artroconidios (estructuras derivadas de la fragmentación de la pared celular que forman segmentos rectangulares) y clamidoconidios típicos (estructuras de resistencia formada por la diferenciación de las hifas).^{2, 12}

5. Serología

Varios métodos no dependientes de cultivo han sido utilizados en el diagnóstico de las infecciones fúngicas, principalmente las endémicas, como la Paracoccidiodomicosis, Histoplasmosis, Coccidiodomicosis y Blastomicosis, constituyendo en ocasiones,

el diagnóstico serológico, el primer indicio de la naturaleza fúngica de la enfermedad del paciente. Estas técnicas utilizan anticuerpos policlonales, monoclonales o antígenos, que pueden ser cuantificados con una excelente sensibilidad y especificidad.²⁰

Para el diagnóstico serológico de *Paracoccidioides* pueden emplearse la técnica de Fijación del Complemento o la de inmunodifusión (ID) -que es una técnica semi-cuantitativa-, ambas con una sensibilidad y especificidad de entre 65% a 100% dependiendo del antígeno utilizado. La ID es altamente recomendada para el diagnóstico de esta enfermedad. Para la histoplasmosis, el enzimoimmunoensayo (EIA) presenta mayor sensibilidad que las técnicas de Fijación del Complemento y de inmunodifusión, aunque presenta un elevado porcentaje de reacciones cruzadas con otras micosis sistémicas endémicas. La técnica de Western Blot muestra buenos resultados para el diagnóstico de la histoplasmosis en sus formas agudas y crónicas. En la coccidioidomicosis, la determinación de anticuerpos se realiza mediante las técnicas de inmunodifusión simple, Elisa o Fijación del Complemento, en las cuales los anticuerpos de tipo IgM están presentes en la etapa aguda a partir del octavo día, mientras los anticuerpos de tipo IgG aparecen en la fase crónica o de diseminación después de 3 meses de evolución.^{11, 21}

La técnica de Inmunofluorescencia para *Pneumocystis jiroveci* utiliza anticuerpos monoclonales específicos contra determinantes antigénicos de la pared de los quistes y trofozoitos; tiene una sensibilidad cercana al 100% y una especificidad de 96%.²²

La detección y cuantificación del polisacárido capsular de *Cryptococcus* puede realizarse mediante aglutinación con partículas de látex (LA), con una sensibilidad cercana al 95% y una especificidad cercana al 100%. Esta técnica es útil para el monitoreo terapéutico o inmunoensayos enzimáticos (Elisa) en sangre y LCR. El ensayo inmunocromatográfico lateral (Lateral Flow Assay o LFA) ha sido aprobado por la FDA para uso diagnóstico y está ampliamente difundido y recomendado, con mejor sensibilidad y especificidad que LA y Elisa. Detecta los serotipos A y B y puede

reconocer microorganismos con serotipos tipo-C, a diferencia de los otros ensayos.²³

Los galactomananos son exoantígenos de las diversas especies de *Aspergillus* y otros hongos filamentosos (hialinos y negros). Son liberados a nivel sanguíneo y se pueden detectar en diversos fluidos como suero, orina, LCR y lavado bronquioalveolar. El Test consiste en un inmunoensayo tipo “sandwich” comercial (Platelia *Aspergillus*®, BioRad) que utiliza un anticuerpo monoclonal dirigido contra el galactomanano. El ensayo tiene un límite de detección entre 0,5 y 1,0 ng/ml de suero. Actualmente se considera que un examen positivo debe ser confirmado con una segunda muestra. Es la prueba más útil para el diagnóstico precoz (6 días antes) de aspergilosis pulmonar invasiva y diseminada, así como para seguimiento terapéutico.^{2, 15, 22}

6. Métodos moleculares

Aunque se han logrado importantes avances en la identificación de muchos hongos de importancia clínica, aún existen dificultades para el adecuado reconocimiento de ciertos géneros y especies, generalmente porque estos no producen sus estructuras de fructificación en cultivo. Por este motivo, los métodos moleculares están siendo cada vez más utilizados para la identificación rápida y sensible. La identificación se realiza principalmente por la comparación de secuencias de una fracción del DNA del microorganismo con secuencias depositadas en la base de datos GenBank del Instituto Nacional de Salud de EE.UU. (www.ncbi.nlm.nih.gov/GenBank) o la EMBL de la European Molecular Biology Laboratory. Para cada identificación se deben seguir los siguientes pasos: extraer el DNA (hoy en día existen muchos Kits comerciales); amplificar el material genético por PCR (generalmente se utilizan partidores para la región ribosomal ITS1-ITS2 -Internal Transcriber Spacer- que son conocidos como los partidores universales; en casos particulares se utilizan partidores para los genes de la β -tubulina y del factor de elongación, así como de la región IGS (Intergenic Spacer region); comprobar

la aparición de un amplicón mediante electroforesis en un gel de agarosa (se deben purificar estos productos de PCR, y realizar una nueva comprobación en gel de agarosa, secuenciar, analizar la secuencia y compararla con los secuencias depositadas en los bancos antes mencionados).^{24, 25}

Otras herramientas utilizadas para estudios filogenéticos y epidemiológicos, y diagnósticos de hongos involucrados en cuadros clínicos, son: PCR cuantitativa o en tiempo real (qPCR); el polimorfismo de longitud de los fragmentos de restricción (RFLP) del DNA mitocondrial (mtDNA); el análisis del RFLP de regiones amplificadas por PCR (PCR-RFLP); el análisis del polimorfismo en la conformación de las cadenas sencillas de DNA (SSCP); el análisis del polimorfismo del DNA amplificado con partidores arbitrarios (RAPD), entre otras técnicas.¹²

7. Espectrometría de masas

La técnica de MALDI-TOF (Matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight) es una técnica de espectrometría de masas que presenta un alto potencial para la identificación de especies de hongos filamentosos.²⁶ En algunos casos específicos, la técnica de MALDI-TOF ha sido aplicada en la identificación de agentes fúngicos hasta el nivel de especie.^{27, 28} Una de las principales ventajas de esta técnica es la posibilidad de analizar células fúngicas intactas, que generan perfiles de masa molecular que se usan como una huella digital. Estas masas moleculares específicas son constituidas principalmente por proteínas ribosomales.^{29, 30} La notable reproducibilidad de la técnica de MALDI-TOF MS se basa en la medición de la gran cantidad de componentes químicos orgánicos, los cuales se observan en el espectro de masa en un rango de entre 2 y 20 kDa.³¹ Componentes tales como polisacáridos, lípidos, fosfolípidos, quitina, pueden ser encontrados en la pared fúngica, siendo componentes muy útiles para la identificación por esta técnica.³²

Bibliografía

1. Webster J, Weber R. *Introductium to fungi*. 3th ed. New York, USA: Cambridge University Press. (2007). p. 362-363.
2. Bonifaz A. *Micología Médica Básica*. 5a ed. Mcgraw-Hill Interamericana Editores, S.A. De C.V. (2015).
3. Silva V, Zaror L. *Diagnóstico Micológico en el Laboratorio*. 1a ed. Santiago de Chile: Universidad Mayor, Facultad de Medicina. (2014).
4. Russell R, Paterson M, Lima N. *Introductio (cap 1)*. En: Russell, R., Paterson, M., Lima, N., editores. *Molecular Biology of Food and Water Borne Mycotoxigenic and Mycotic Fungi*. 1a ed. Florida, USA: CRC Press. (2016). p. 1-4.
5. Hibbett DS, Binder M, Bischoff JF, Blackwell M, Cannon PF, Eriksson OE, Huhndorf S, et al. Higher-level phylogenetic classification of the Fungi. *Mycol Res*. (2007). 111 (Pt 5): 509-47.
6. Valenzuela E. *Guía de Hongos (MICR 105-112-240-323)*. Instituto de Microbiología, Facultad de Ciencias, Universidad Austral de Chile.
7. Deacon J. (2006). *Fungal Biology*. Fourth Edition. Blackwell Publishing, Malden, MA.
8. Ghannoum MA, Perfect JR. *Antifungal therapy*. Informa Healthcare USA, Inc. (2010).
9. Fierro F, Vergara M. *Impacto de la biología molecular y las nuevas tecnologías en el conocimiento de la función celular y sus aplicaciones*. Primera edición. Ciudad de México: D.R. Universidad Autónoma Metropolitana Unidad Xochimilco. (2011).
10. Dismukes W, Pappas P, Sobel J. *Clinical Mycology*. Published by Oxford University Press, Inc. New York, New York. (2003).

11. López CE. Análisis Micológico. 1a ed. Rosario, Argentina: UNR Editora, Editorial de la Universidad Nacional de Rosario. (2014).
12. Arenas, R. Micología Médica Ilustrada. 5a ed. Mcgraw-Hill Interamericana Editores. (2014).
13. De Hoog GS, Guarro J, Gené J, Figueras MJ. Atlas of clinical fungi. 2da edición. España: Centraalbureau voor Schimmelcultures (CBS)/Universitat Rovira i Virgili. (2000). 1126 pp.
14. Brandt M, Warnock D. Taxonomy and Classification of Fungi, In: Jorgensen J, Pfaller M, Carroll K, Funke G, Landry M, Richter S, Warnock D., (ed.) Manual of Clinical Microbiology. 11th ed. Washington DC, USA: ASM Press. (2015). p. 1935-1943. doi: 10.1128/9781555817381.ch113.
15. Pasqualotto, AC. Aspergillosis: from diagnosis to prevention. Dordrecht Heidelberg London NY: Springer. (2010). V. 1. 1027 pp.
16. Dyer PS, O’Gorman CM. Sexual development and cryptic sexuality in fungi: insights from Aspergillus species. FEMS Microbiol. Rev. (2012). 36 (1): 165-92.
17. Colombo A, Godoy P, Reis V. Apostila de Micología. Laboratorio Especial de Micología. São Paulo, Brasil: UNIFESP. (2009).
18. SBPC/ML. Recomendações da Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/Medicina Laboratorial: boas práticas em microbiologia clínica. Barueri, SP, Manole: Minha Editora (2015).
19. Lacaz CS, Porto E, Martins JEC, Heins-Vaccari EM & Takahashi De Melo N. Tratado de Micologia Médica. 9 a ed. São Paulo: Sarvier. (2002). 1104 p.

20. De Camargo ZP. Diagnóstico Inmunológico das Infecções Fúngicas, (cap. 30). In: Costa Sidrim JJ, Gadelha Rocha MF, (editores). *Micologia Médica à luz de autores contemporâneos*. 1 a ed. Rio de Janeiro, Brasil: Guanabara Koogan. (2004). p. 302-326.
21. Silveira FP, Queiroz-Telles F, Nucci M. Invasive Mold Infections, (cap 7). In: Maertens JA, Marr K. (editors). *Diagnosis of fungal infections*. V 47. New York, USA: Informa Healthcare USA, Inc. (2007). p. 149-198.
22. Guzmán DAM. Importancia del laboratorio en el diagnóstico de las micosis invasoras. *Rev. Chilena Infectol.* (2004). 21 (1): 39-47.
23. Tapia C. *Cryptococcus*. *Rev Chilena Infectol.* (2014). 31 (6): 719-720.
24. Landlinger C, Basková L, Preuner S, Willinger B, Buchta V, Lion T. Identification of fungal species by fragment length analysis of the internally transcribed spacer 2 region. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*. (2009). 28 (6): 613-22.
25. Unda F, Agüero J, Fariñas MC, Martínez-Martínez L. Identification of clinically relevant fungi using molecular techniques. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*. (2011). 29 (4): 282-5.
26. Santos C, Paterson RMR, Venâncio A, Lima N. Filamentous fungal characterisations by matrix-assisted laser desorption/ionisation time of flight mass spectrometry. *Journal of Applied Microbiology*. (2010). 108: 375-385.
27. Santos C, Lima N, Sampaio P, Pais C. Matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight intact cell mass spectrometry to detect emerging pathogenic *Candida* species. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*. (2011). 71: 304-308.

28. Rodrigues P, Santos C, Venâncio A, Lima N. Species identification of *Aspergillus* section *Flavi* isolates from Portuguese almonds using phenotypic, including MALDI-TOF ICMS, and molecular approaches. *Journal of Applied Microbiology*. (2011). 111: 877–892.
29. Oliveira MME, Santos C, Sampaio P, Romeo O, Almeida-Paes R, Pais C, Lima N, Zancope-Oliveira RM. Development and optimization of a new MALDI-TOF protocol for identification of the *Sporothrix* species complex. *Res Microbiol*. (2015). 166: 102–110.
30. Passarini MRZ, Santos C, Lima N, Berlinck RGS, Sette LD. Filamentous fungi from the Atlantic marine sponge *Drumacidon reticulatum*. *Arch Microbiol*. (2013). 195: 99–111.
31. Silva FC, Chalfoun SM, Batista LR, Santos C, Lima N. Use of a polyphasic approach including MALDI-TOF MS for identification of *Aspergillus* section *Flavi* strains isolated from food commodities in Brazil. *Ann Microbiol*. (2015). 65: 2119–2129.
32. Santos C, Ventura JA, Lima N. New Insights for Diagnosis of Pineapple Fusariosis by MALDI-TOF MS Technique. *Curr Microbiol*. (2016). 73: 206-213.





ASPERGILOSIS

Ricardo Rabagliati

Médico Infectólogo
Santiago, Chile

Departamento de Enfermedades Infecciosas del Adulto
Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile
Santiago, Chile

I. Introducción

Aspergillus spp. es un hongo filamentosos hialino ampliamente distribuido en la naturaleza. Su hábitat natural es el suelo pero, como esporula de manera abundante, sus conidios se diseminan por el aire, volviéndolo prácticamente ubicuo. Diariamente, es posible inhalar varios cientos de conidios de *Aspergillus* spp. que, debido a su pequeño tamaño, 2 a 3 μ , tienen capacidad de llegar hasta los alveolos pulmonares del ser humano.^{1, 2}

Por años, *Aspergillus* fue considerado poco patógeno, responsable de cuadros de hipersensibilidad. Pero con el incremento de inmunocomprometidos, su condición como patógeno responsable de enfermedad grave ha cambiado dramáticamente. De las más de doscientas especies descritas de *Aspergillus* que son causantes de enfermedades, la mayoría de enfermedades son provocadas por *A. fumigatus*; sin embargo, existen otras especies patógenas cuya frecuencia puede variar en cada centro: *A. flavus*, *A. terreus*, *A. niger*, y *A. nidulans*, entre otras.³

II. Epidemiología

La aspergilosis afecta fundamentalmente a pacientes inmunocomprometidos.¹⁻⁴ En los pacientes con neoplasias hematológicas, la aspergilosis es particularmente frecuente entre los que padecen leucemia mieloide aguda.^{5, 6}

Existen pocos datos epidemiológicos de aspergilosis en la región. En un estudio prospectivo reciente de seguimiento de pacientes con leucemia o linfoma, que iniciaban quimioterapia en Chile, el 20% desarrolló enfermedad fúngica invasora. El 80% desarrolló aspergilosis.⁷

El siguiente grupo de riesgo en frecuencia son los pacientes trasplantados de precursores hematopoyéticos (TPH), predominando los receptores de trasplantes alogénicos sobre los autólogos (10% vs. 4,8%). Puede presentarse durante la fase de preimplantación, pero también durante la enfermedad de *injerto versus huésped*.⁶ Entre receptores de trasplante de órganos sólidos, suele ser más frecuente en los casos de trasplante pulmonar, seguido de los cardiacos.⁸ En pacientes inmunocomprometidos por infección por VIH o por uso de corticoides o inmunosupresores por enfermedad autoinmune, ha sido menos descrita.⁹ Uno de los grupos emergentes reportado en el último tiempo es el de pacientes críticos, especialmente aquellos con enfermedad pulmonar obstructiva crónica en Unidades de Cuidados Intensivos (UCI); también en receptores de corticoides y pacientes con falla hepática.¹⁰

Aspergilosis es una enfermedad grave con mortalidad de entre 40 y 90%, dependiendo del órgano afectado, el estatus de inmunidad del paciente y la terapia utilizada.¹⁻³

III. Factores de riesgo

Los factores de riesgo más importantes son: ¹¹⁻¹³

- neutropenia, en especial cuando es profunda y prolongada;
- enfermedad de injerto versus huésped y terapia inmunosupresora asociada;
- trasplante hematopoyético alogénico sobre autólogo;
- trasplante de órganos sólidos;
- uso de terapias biológicas como anti-TNF α y anti-CD52;
- linfocitopenia CD4 <100 cel/mm³;
- infección por citomegalovirus (CMV);

- exposición medioambiental;
- colonización previa;
- pacientes en hemodiálisis y cirrosis hepática.

IV. Formas clínicas ¹⁴⁻¹⁶

1. **Aspergilosis invasora:** puede afectar cualquier órgano. El compromiso pulmonar es el más frecuente seguido del rinosinusal. El compromiso cerebral tiene frecuencia intermedia. El compromiso en afecciones gastrointestinal, cutánea, cardíaca, ocular y osteoarticular es raro. Produce un cuadro grave con riesgo de diseminación en individuos profundamente inmunocomprometidos. En este capítulo profundizaremos los aspectos de diagnóstico y terapia de esta categoría de enfermedad.
2. **Aspergilosis necrotizante crónica:** esta forma clínica produce un proceso localmente invasor en pacientes con menor alteración de su inmunidad o con enfermedad pulmonar crónica.
3. **Aspergiloma y aspergilosis broncopulmonar alérgica:** son formas clínicas no invasoras. La primera se desarrolla en cavidades preexistentes, por ejemplo, cavidad de secuela tuberculosa. La segunda corresponde a una manifestación de hipersensibilidad observada en pacientes con asma o fibrosis quística.

En la Aspergilosis invasora, el síntoma más frecuente es la fiebre elevada. En las formas pulmonares, los pacientes pueden presentar tos, puntada de costado, expectoración hemoptoica en diverso grado hasta hemoptisis. En la actualidad, es posible hacer diagnósticos en etapas muy precoces e identificar pacientes con aspergilosis sin síntomas específicos. Cuando hay compromiso de otros órganos pueden presentarse síntomas propios de su compromiso, por ejemplo, en sinusitis se puede presentar dolor facial, cefalea, aumento de volumen maxilar, rinorrea serosa y epistaxis.

V. Diagnóstico

El diagnóstico es complejo¹⁷ y requiere de la demostración del hongo, por lo que resulta imprescindible una muestra clínica válida del sitio afectado que, en la mayoría de los casos, resulta difícil de obtener por las condiciones clínicas del paciente, por ejemplo, por trombocitopenia. La muestra obtenida debe someterse a tinción de blanco de calcoflúor, cultivo de hongos y estudio anatomopatológico para confirmar la invasión de los tejidos.

El uso de los marcadores de infección fúngica es una manera indirecta de realizar el diagnóstico. La mayor experiencia publicada se relaciona con (1→3)-β-D-glucano (BDG) y galactomanana. El primero es un marcador panfúngico, que incluye *Candida*, *Aspergillus*, *Fusarium*, pero no *Cryptococcus* ni agentes de mucormicosis.¹⁸ Galactomanano es un componente de la pared fúngica de *Aspergillus*, excretado durante la fase de crecimiento del hongo. Es utilizado en el diagnóstico de aspergilosis invasora y permite hacer el seguimiento de los casos por lo que tiene valor de pronóstico. Galactomanana también puede ser positivo en fusariosis. Puede ser medido en suero y en lavado broncoalveolar (LBA), y no está estandarizado su uso en otras muestras clínicas como líquido cefalorraquídeo (LCR) u otros.¹⁹⁻²² La prueba puede ser utilizada como una herramienta de detección precoz en los pacientes en riesgo de aspergilosis invasora. En estos casos se recomienda su medición en suero dos veces por semana. La prueba se considera positiva cuando se obtienen al menos dos determinaciones consecutivas positivas. Con un punto de corte diagnóstico de 0,5, la sensibilidad y la especificidad en los pacientes hematooncológicos son de 97 y 90%, respectivamente, con un valor predictivo positivo (VPP) de 66% y un valor predictivo negativo de 99%. Teniendo en cuenta que la enfermedad por *Aspergillus* tiene inicialmente una fase bronquial y luego una fase angioinvasora, se comprende que la medición resulte precozmente positiva en LBA que en suero y, por lo tanto, permita un diagnóstico más temprano.

Existen otros marcadores, con menos información publicada, como el antígeno de manano y antimanano, *lateral flow device* y el uso de biología molecular. Respecto a este último, ha habido publicaciones recientes que lo validan como un método de diagnóstico útil, aislado²³ o en combinación con galactomanana.²⁴

Los hemocultivos habitualmente son negativos, incluso en los casos de infección diseminada.

El uso de imágenes, particularmente la tomografía axial computarizada, contribuye al diagnóstico de aspergilosis, especialmente la forma pulmonar invasora. La imagen clásica es la de nódulos con halo que representan la hemorragia secundaria a la angioinvasión característica del hongo.²⁵ Sin embargo, se debe resaltar que la presencia de nódulos no es exclusiva de aspergilosis y que otros hongos, bacterias y patologías no infecciosas pueden producir imágenes radiológicas similares. En una fase precoz, como la fase bronquial, señalada anteriormente, es posible visualizar imágenes poco específicas como árbol en brote o vidrio esmerilado.²⁶

Se han desarrollado una serie de criterios de diagnóstico de infección posible, probable y probada, con el objetivo de estandarizar las definiciones para aplicarlas a los estudios clínicos, facilitando su comparabilidad (Tabla 1).²⁷⁻²⁸

VI. Tratamiento

Por años, la anfotericina fue la terapia de elección, sin embargo, los azoles han cambiado la historia de la enfermedad y las equinocandinas también han sido exploradas como herramienta terapéutica.²⁹ En la actualidad, contamos con los siguientes antifúngicos:

1. Azoles

Son compuestos sintéticos que actúan a nivel de la síntesis de ergosterol inhibiendo la enzima lanosterol 14- α -desmetilasa. Resultan en alteración de la membrana celular que conduce a la muerte del hongo. También inhiben las enzimas dependientes del citocromo P450 de la cadena respiratoria.²⁹

a. Itraconazol

- Se encuentra disponible en tabletas, solución oral y formulación para uso intravenoso. Su mayor problema es que la formulación oral en tabletas tiene baja biodisponibilidad, a diferencia de la formulación en solución, y empeora en ayunas o con hipocloridria gástrica.
- Uno de los mejores resultados que se ha logrado en un estudio no comparativo con 31 casos, en que se usó secuencialmente como tratamiento intravenoso seguido luego por vía oral durante doce semanas. Se logró una respuesta parcial y completa en 48%.³⁰
- En la actualidad, no es la droga de elección. Solo está considerada como una alternativa para pacientes refractarios o intolerantes a terapia. No está recomendado su uso en pacientes graves.²⁶
- Dosis: 400 mg/día vía oral.
- Efectos adversos: en general produce intolerancia gastrointestinal (nauseas y vómitos) que llevan a suspensión de tratamiento. Se ha reportado hepatitis y con menor frecuencia inotropismo negativo, por lo que se debe ser muy cauto al indicarla en pacientes con disfunción ventricular. Es recomendable el monitoreo de los niveles plasmáticos.

b. Voriconazol

Se encuentra disponible en tabletas y en solución con ciclodextrina para uso intravenoso. En pacientes con insuficiencia renal se puede acumular la ciclodextrina, por lo que se debe usar solo la formulación oral en estos pacientes. Las tabletas tienen buena biodisponibilidad, ya sea en ayunas o con alimentos.

Tiene buena distribución en todos los tejidos, y en el sistema nervioso central (SNC), donde se concentra en aproximadamente 50% de los niveles plasmáticos.

- **Efectividad:** en un estudio randomizado, comparativo con anfotericina B deoxicolato, logró respuesta completa o

parcial en 52,8% de los pacientes, y una significativamente mayor sobrevida.³¹

- **Dosis de carga:** 6 mg/kg cada doce horas en el día 1, seguido de 4 mg/kg cada doce horas. De preferencia, el inicio de la terapia debe ser intervenoso.
- **Efectos adversos:** alteraciones visuales, hepatotoxicidad, fotosensibilidad y alucinaciones visuales.

Es necesario el dosaje de niveles plasmáticos a fin de evitar toxicidad y asegurar buena respuesta.³²

c. *Posaconazol*

Se encuentra disponible en solución oral y en algunos países ya se encuentra disponible la formulación en tabletas. Tiene absorción saturable, por lo que la carga no es posible. Sus niveles plasmáticos no alcanzan su *steady-state* sino hasta después de la primera semana.

- **Efectividad:** en un estudio de pacientes intolerantes o refractarios a terapia convencional de aspergilosis, el 42% logró respuesta satisfactoria con posaconazol.³³
- **Dosis:** 600 mg/día para profilaxis y 800 mg para terapia.
- **Efectos adversos:** similar a otros azoles pero sin las alteraciones visuales descritas para voriconazol.

Puede ser útil contar con niveles plasmáticos para confirmar su adecuada absorción.

2. Equinocandinas

Son compuestos semisintéticos que actúan por inhibición no competitiva de la síntesis de (1→3)- β -D-glucano, polisacárido de la pared fúngica que, junto a la quitina, le dan forma y resistencia. Las equinocandinas están disponibles solo en formulación iv; generalmente son bien toleradas, con baja frecuencia de efectos adversos, solo en algunos pacientes se observa hepatotoxicidad.²⁹

Existe mayor información sobre el uso de caspofungina en aspergilosis que de otras equinocandinas. La recomendación es

usarla en caso de aspergilosis refractaria o en pacientes intolerantes a terapia con voriconazol. En un estudio de pacientes con terapia de salvataje, la respuesta global fue de 56%.³⁴ La dosis es de 70 mg carga día 1, seguido de 50 mg/día por vía intravenosa. En casos de falla hepática, se debe disminuir la dosis a 35 mg/día. Pueden presentarse interacciones con tacrolimus y ciclosporina, que requieren ajuste de dosis. Con el uso de efavirenz, nelfinavir, nevirapina, fenitoína, rifampicina, dexametasona y de carbamazepina, se reducen las concentraciones de caspofungina, lo que obliga a subir las dosis de antifúngicos.

3. Polienos

Actúan por unión al ergosterol, el principal esteroide de la membrana fúngica, generando la formación de canales iónicos que conduce a la muerte celular. La especie *A. terreus* es resistente a la anfotericina. Existe como anfotericina B deoxicolato y formulaciones lipídicas: liposomal, complejo lipídico y dispersión coloidal.²⁹

La mayor toxicidad de la anfotericina se registra en la formulación deoxicolato que frecuentemente produce nefrotoxicidad, hipokalemia y fiebre con escalofríos asociados a la infusión, por lo que se debe evitar su uso.

Las formulaciones lipídicas tienen una nefrotoxicidad significativamente menor, especialmente con la formulación liposomal, seguidas de la dispersión coloidal o del complejo lipídico. Otra ventaja es una muy baja frecuencia de efectos adversos asociados a su infusión. Un aspecto relevante por considerar es el elevado costo de las formulaciones lipídicas. Al agrupar estudios retrospectivos, la mejor respuesta con anfotericina liposomal en infecciones por hongos filamentosos es de 51%.³⁵

Dosis anfotericina liposomal: 3 a 5 mg/kg. No existe beneficio de dosis mayores tal como se demostró en el estudio en que se comparó 3 vs 10 mg/kg.³⁶

VII. Estrategias terapéuticas

Existen diferentes estrategias para usar antifúngicos en Aspergilosis³⁷: profilaxis, tratamiento empírico, tratamiento precoz y tratamiento dirigido. La elección de una estrategia sobre otra depende de la epidemiología del centro, las características de los pacientes atendidos, la frecuencia de aspergilosis, la especie predominante, los costos, la disponibilidad de herramientas diagnósticas y la vigilancia. Es posible utilizar diferentes estrategias para los diferentes grupos de pacientes en un mismo centro, es decir, profilaxis para los de mayor riesgo y precoz para los de moderado a bajo riesgo.

1. Profilaxis

El objetivo de esta estrategia es evitar la infección en pacientes con alto riesgo, como ocurre con la leucemia mieloide aguda y TPH con enfermedad de injerto contra huésped.

- **Posaconazol:** 200 mg tres veces al día vía oral (A-I).
- **Voriconazol:** 200 mg cada doce horas por vía intravenosa o vía oral (B-I).
- **Anfotericina liposomal:** 25 mg inhalados semanalmente (B-II), aunque también se han explorado dosis semanales de 1 a 3 veces. Existen pocos datos publicados.

2. Tratamiento precoz (del inglés *preemptive*)

En esta modalidad, aquellos pacientes que se encuentran en riesgo de desarrollar aspergilosis, que no están recibiendo antifúngicos con actividad frente a hongos filamentosos, se vigilan con medición sistemática de biomarcadores (galactomananos) e imágenes (TAC). En caso de resultar positivos se inicia una terapia antifúngica.

Voriconazol: 6 mg/kg cada doce horas carga día 1, seguido de 4 mg/kg cada doce horas, para los casos en que la vigilancia sugiere aspergilosis (C-III).

3. Tratamiento empírico

Esta ha sido la estrategia más utilizada durante muchos años, basada en estudios no controlados de los años 80, en que pacientes neutropénicos, luego de persistir febriles a pesar de recibir terapia antibiótica, presentaron menor mortalidad al agregar antifúngicos al tratamiento.

Más recientemente, se han comparado los antifúngicos disponibles usados de manera empírica en estudios aleatorios, en estudios *randomizados* doble ciego con *endpoint* compuesto, que dieron como resultado:

- mayor efectividad de anfotericina liposomal que de anfotericina B deoxicolato;
- similitud de eficacia entre caspofungina y anfotericina liposomal, con mejor tolerancia de caspofungina;
- ausencia de superioridad de voriconazol sobre anfotericina liposomal, pero mayor efectividad en la aparición de infección fúngica durante la terapia.

Ninguno de estos estudios fue focalizado en aspergilosis, por lo que la recomendación de antifúngicos para esta estrategia mediante tratamiento empírico de enfermedad fúngica invasora es:

- anfotericina liposomal (A-I),
- caspofungina (A-I),
- voriconazol (B-I).

4. Tratamiento dirigido

Está recomendado en casos de infección en categoría probada. En la aspergilosis pulmonar, sinusal, SNC, cardiaca o de otro órgano, el antifúngico de elección es voriconazol 6 mg/kg cada doce horas carga día 1, seguido de 4 mg/kg cada 12 horas por vía intravenosa (A-I).

Las alternativas son:

- anfotericina liposomal 3-5 mg/kg por día por vía intravenosa (B-I);
- caspofungina 70 mg carga día 1, seguido de 50 mg/día vía intravenosa (B-II);
- posconazol 200 mg cuatro veces al día (B-III);
- itraconazol 400 mg al día (B-III).

Asociaciones de antifúngicos

Un estudio publicado a inicios de 2015 evaluó el uso combinado de voriconazol con anidulafungina, comparado con el uso de voriconazol en monoterapia, determinando una menor mortalidad a la semana 6 pero sin alcanzar diferencia estadísticamente significativa. Sin embargo, en el subgrupo de pacientes con galactomanana entre 1 a 1,5, sí se logró observar una significativamente menor mortalidad.³⁸ Por lo tanto, no se puede generalizar la terapia asociada para el manejo de AI, pero sí se puede considerar su uso en casos seleccionados. (C-I).

La duración del tratamiento no está bien establecida pero, al menos, debe prolongarse por seis a doce semanas. Incluso se puede prolongar como profilaxis secundaria en caso de persistir la inmunosupresión (C-III).

En algunos casos se debe complementar el tratamiento antifúngico con cirugía en (C-III):²⁹

- lesiones cercanas a grandes vasos o pericardio;
- lesiones que generan hemoptisis;
- erosión de pleura o costillas;
- endocarditis;
- resección de nódulo único previo a TPH o quimioterapia intensiva, a fin de disminuir la carga fúngica;
- compromiso del SNC, sinusitis y compromiso óseo. En estos casos debe considerarse la cirugía.

Algunos aspectos generales por considerar en el tratamiento²⁹

- En los casos de aspergilosis ocular, se requiere evaluación por oftalmólogo y, junto con la terapia sistémica con voriconazol o anfotericina liposomal, se debe administrar terapia local con anfotericina.
- Aspergilosis en pacientes críticos: existen pocos datos, pero se extrapola que la droga de elección es voriconazol, de preferencia intravenoso en dosis habituales (C-III).
- Uso previo de azoles: en pacientes en que se sospecha o confirma aspergilosis estando bajo terapia con azoles, se debe preferir anfotericina liposomal o equinocandinas (C-III).
- Infección refractaria: antes de categorizar un episodio de infección refractaria, es importante confirmar el diagnóstico, constatar niveles plasmáticos óptimos, optimizar la inmunidad, considerar síndrome de reconstitución inmune.³⁹
- En los casos de aspergiloma, más frecuentes en pacientes con cavidades pulmonares preexistentes, y debido a la manifestación de sintomatología respiratoria, la estrategia terapéutica más importante es la resección quirúrgica. La utilidad de uso de antifúngicos no está claramente establecida, sin embargo, se recomienda que en el perioperatorio se utilice algún azol con actividad anti *Aspergillus* spp., como itraconazol o voriconazol, aunque también se señala que podría considerarse anfotericina o equinocandinas. El periodo de tiempo no está establecido, sin embargo, si durante la cirugía no se presenta contaminación de la cavidad pleural, y la extracción de aspergiloma es completa, se puede suspender la terapia antifúngica prontamente en el postoperatorio.³⁷

TABLA 1. Resumen de criterios diagnósticos revisados de enfermedad fúngica invasiva según consenso EORTC/MSG

1

| | |
|------------------------------|--|
| <i>Factores del huésped</i> | <ul style="list-style-type: none"> • Neutropenia. • Receptor trasplante progenitores hematopoyéticos. • Uso de corticoesteroides por más de tres semanas. • Inmunodeficiencia primaria. |
| <i>Criterios clínicos</i> | <ul style="list-style-type: none"> • Enfermedad respiratoria baja (al menos uno): nódulos con o sin halo, creciente aéreo o cavidad. • Traqueobronquitis. • Rinosinusitis. • Sinusitis en estudio de imágenes con (al menos uno): dolor agudo, escara nasal, compromiso de paredes óseas y cavidad paranasal • Infección del sistema nervioso central (al menos uno): lesiones focales o reforzamiento meníngeo. • Candidiasis diseminada (al menos uno poscandidemia): lesión en ojo de buey, en hígado/bazo o exudados en la retina. |
| <i>Criterios micológicos</i> | Directos: tinciones o cultivos positivos. Indirectos: galactomananos o (1→3)-β-D -glucano. |
| <i>Infección probada</i> | Tinción o cultivo que demuestre levaduras u hongo filamentoso en sangre o muestra clínica de cavidad estéril o estudio histológico con evidencia de invasión fúngica. |
| <i>Infección probable</i> | Factores del huésped más criterios clínicos y criterios micológicos. |
| <i>Infección posible</i> | Factores del huésped más criterios clínicos sin criterios micológicos. |

Bibliografía

1. Dagenais TR, Keller NP. Pathogenesis of *Aspergillus fumigatus* in Invasive Aspergillosis. *Clin Microb Rev.* (2009). 22: 447-65.
2. Latgé JP. *Aspergillus fumigatus* and Aspergillosis. *Clin Microbiol Rev.* (1999). 12: 310-50.
3. Fortún J, Meije Y, Fresco G, Moreno S. Aspergillosis. Clinical forms and treatment. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* (2012). 30: 201-8.
4. Girmenia C, Ferretti A, Barberi W. Epidemiology and risk factors for invasive fungal diseases in hematopoietic stem cell transplantation. *Curr Opin Hematol.* (2014). 21: 459-65.
5. Chamilos G, Luna M, Lewis RE, Bodey GP, Chemaly R, Tarrand JJ, et al. Invasive fungal infections in patients with hematologic malignancies in a tertiary care cancer center: an autopsy study over a 15 year period. (1989-2003). *Hematologica.* (2006). 91: 986-9.
6. Rabagliati R, Fuentes G, Guzmán AM, Orellana E, Oporto J, Aedo I, et al. Enfermedad fúngica invasora en pacientes hemato-oncológicos y receptores de trasplante de precursores hematopoyéticos bajo la perspectiva de los criterios diagnósticos EORTC/MSG. *Rev Chilena Infectol.* (2009). 26 (3): 212-9.
7. Rabagliati R, Bertín P, Cerón I, Rojas H, Domínguez I, Vera A, et al. Epidemiología de neutropenia febril en pacientes adultos con leucemia aguda y linfoma en quimioterapia. Estudio de cohorte de hospitales público y privado de Santiago, Chile. *Rev chilena Infectol.* (2014). (En prensa).
8. Singh N, Paterson DL. *Aspergillus* infections in transplant recipients. *Clin Microbiol Rev.* (2005). 18: 44-69.

9. García-Ruiz JC, Amutio E, Ponton J. Infección fúngica invasora en pacientes inmunodeficientes. *Rev Iberoam Micol.* (2004). 21: 55-62.
10. Meersseman W, Lagrou K, Maertens J, Van Wijngaerden E. Invasive Aspergillosis in the Intensive Care Unit. *Clin Infect Dis.* (2007). 45: 205-16.
11. Baddley JW. Clinical risk factors for invasive aspergillosis. *Med Mycol.* (2011). 49 Suppl. 1: S7-S12.
12. Martino R, Subira M, Rovira M, et al. Invasive fungal infections after allogeneic peripheral blood stem cell transplantation: incidence and risk factors in 395 patients. *Br J Haematol.* (2002). 116: 475-82.
13. Marr KA, Carter RA, Boeckh M, Martin P, Corey L. Invasive aspergillosis in allogeneic stem cell transplant recipients: changes in epidemiology and risk factors. *Blood.* (2002). 100: 4358-66.
14. Kousha M, Tadi R, Soubani AO. Pulmonary aspergillosis: a clinical review. *Eur Respir Rev.* (2011). 20: 156-74.
15. Soubani AO, Chandrasekar PH. The clinical spectrum of pulmonary aspergillosis. *Chest.* (2002). 121: 1988-99.
16. Zmeili OS, Soubani AO. Pulmonary aspergillosis: a clinical update. *QJM.* (2007). 100: 317-34.
17. Cruz R. Guía para el diagnóstico de laboratorio de enfermedad fúngica invasora por hongos filamentosos. *Rev Chilena Infectol.* (2014). 31: 173-9.
18. Sulahian A, Porcher R, Bergeron A, Touratier S, Raffoux E, Menotti J, et al. Use and limits of (1-3)- β -d-glucan assay (Fungitell), compared to galactomannan determination (*Platelia Aspergillus*), for diagnosis of invasive aspergillosis. *J Clin Microbiol.* (2014). 52: 2328-33.

19. Maertens J, Verhaegen J, Lagrou K, Van Eldere J, Boogaerts M. Screening for circulating galactomannan as a non invasive diagnostic tool for invasive aspergillosis in prolonged neutropenic patients and stem cell transplantation recipients: a prospective validation. *Blood*. (2001). 97: 1604-10.
20. Maertens J, Maertens V, Theunissen K, Meersseman W, Meersseman P, Meers S, et al. Bronchoalveolar lavage fluid galactomannan for the diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis in patients with hematologic diseases. *Clin Infect Dis*. (2009). 49: 1688-93.
21. Leeflang MM, Debets-Ossenkopp YJ, Visser CE, Scholten RJ, Hooft L, Bijlmer HA, et al. Galactomannan detection for invasive aspergillosis in immunocompromized patients. *Cochrane Database Syst Rev*. (2008).
22. Marr KA, Balajee SA, McLaughlin L, Tabouret M, Bentsen C, Walsh TJ. Detection of galactomannan antigenemia by enzyme immunoassay for the diagnosis of invasive aspergillosis: variables that affect performance. *J Infect Dis*. (2004). 190: 641-9.
23. White PL, Wingard JR, Bretagne S, Löffler J, Patterson TF, Slavin MA, et al. Aspergillus Polymerase Chain Reaction: Systematic Review of Evidence for Clinical Use in Comparison With Antigen Testing. *Clin Infect Dis*. (2015). 61: 1293-303
24. Aguado JM, Vázquez L, Fernández-Ruiz M, Villaescusa T, Ruiz-Camps I, Barba P, et al. Serum galactomannan versus a combination of galactomannan and polymerase chain reaction-based Aspergillus DNA detection for early therapy of invasive aspergillosis in high-risk hematological patients: a randomized controlled trial. *Clin Infect Dis*. (2015). 60: 405-14.
25. Caillet D, Couaillier JF, Bernard A, Casasnovas O, Denning D W, Mannone L, et al. Increasing volume and changing characteristics of invasive pulmonary aspergillosis on sequential thoracic computed tomography scans in patients with neutropenia. *J Clin Oncol*. (2001). 19: 253-9.

26. Nucci M, Nouér SA, Cappone D, Anaissie E. Early diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis in hematologic patients: an opportunity to improve the outcome. *Haematologica*. (2013). 98: 1657-60.
27. Ascioğlu S, Rex JH, De Pauw B, Bennett JE, Billc J, Crokaert F, et al. Defining opportunistic invasive fungal infections in immunocompromised patients with cancer and hematopoietic stem cell transplants: An International Consensus. *Clin Infect Dis*. (2002); 34: 7-14.
28. De Pauw B, Walsh TJ, Donnelly P, Stevens DA, Edwards JE, Calandra T, et al. Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. *Clin Infect Dis*. (2008). 46: 1813-21.
29. Walsh TJ, Anaissie EJ, Denning DW, Herbrecht R, Kontoyiannis DP, Marr KA, et al. Treatment of Aspergillosis: Clinical Practice Guidelines of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. (2008). 46: 327-60.
30. Caillot D, Bassaris H, McGeer A, Arthur C, Prentice HG, Seifert W, et al. Intravenous itraconazole followed by oral itraconazole in the treatment of invasive pulmonary aspergillosis in patients with hematologic malignancies, chronic granulomatous disease, or AIDS. *Clin Infect Dis*. (2001). 33: 83-90.
31. Herbrecht R, Denning DW, Patterson TF, Bennett JE, Greene RE, Oestmann JW, et al. Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. *N Engl J Med*. (2002). 347: 408-15.
32. Pascual A, Calandra T, Bolay S, Buclin T, Bille J, Marchetti O. Voriconazole therapeutic drug monitoring in patients with invasive mycoses improves efficacy and safety outcomes. *Clin Infect Dis*. (2008). 46: 201-11.

33. Walsh TJ, Raad I, Patterson TF, Chandrasekar P, Donowitz GR, Graybill R, et al. Treatment of invasive aspergillosis with posaconazole in patients who are refractory to or intolerant of conventional therapy: an externally controlled trial. *Clin Infect Dis.* (2007). 44: 2-12.
34. Maertens J, Egerer G, Shin WS, Reichert D, Stek M, Chandwani S, et al. Caspofungin use in daily clinical practice for treatment of invasive aspergillosis: results of a prospective observational registry. *BMC Infect Dis.* (2010). 10: 182.
35. Cordonnier C, Bresnik M, Ebrahimi R. Liposomal amphotericin B (AmBisome) efficacy in confirmed invasive aspergillosis and other filamentous fungal infections in immunocompromised hosts: a pooled analysis. *Mycoses.* (2007). 50: 205-9.
36. Cornely OA, Maertens J, Bresnik M, Ebrahimi R, Ullmann AJ, Bouza E, et al. Liposomal amphotericin B as initial therapy for invasive mold infection: a randomized trial comparing a high-loading dose regimen with standard dosing (AmBiLoad trial). *Clin Infect Dis.* (2007). 44: 1289-97.
37. Patterson TF, Thompson GR 3rd, Denning DW, Fishman JA, Hadley S, Herbrecht R, et al. Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Aspergillosis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* (2016). 15 (63): e1-e60.
38. Marr KA, Schlamm HT, Herbrecht R, Rottinghaus ST, Bow EJ, Cornely OA, et al. Combination antifungal therapy for invasive aspergillosis: a randomized trial. *Ann Intern Med.* (2015). 162: 81-9.
39. Nucci M, Perfect JR. When primary antifungal therapy fails. *Clin Infect Dis.* (2008). 46: 1426-33I.



CANDIDEMIA (CANDIDIASIS) INVASORA EN ADULTOS

El Comité de Micología de la Asociación Panamericana de Infectología (API) se ha basado en el Documento del grupo Latin America Invasive Mycosis Network, publicado en la Revista Iberoamericana de Micología, en el año 2013 (30: 179-88). El documento ha sido actualizado para la edición 2017 del manual por las siguientes personas:

Arnaldo Colombo

Universidad Federal de São Paulo, São Paulo, Brasil

Alberto Cortés

Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia

Jorge Finkelievich

Universidad Nacional de Buenos Aires, Buenos Aires,
Argentina

Fernando Riera

Universidad Nacional de Córdoba, Córdoba, Argentina

Rita Rojas Fermín

Hospital General de la Plaza Salud, Santo Domingo,
República Dominicana

Luis Thompson Moya

Clínica Alemana, Universidad del Desarrollo, Santiago,
Chile

I. Introducción

La candidemia es una de las micosis nosocomiales más frecuentemente documentadas en todo el mundo. La epidemiología de la candidemia en América Latina no ha sido estudiada tan ampliamente como en el hemisferio norte, aunque el número de publicaciones ha crecido en la última década. En 2013, se llevó a cabo un estudio prospectivo de vigilancia epidemiológica basado en datos de laboratorio en 22 hospitales de atención terciaria de ocho países de América Latina. En ese estudio se encontró una incidencia de candidemia de 0,98 casos por 1000 admisiones hospitalarias, con una amplia variación entre los países: de 0,32 en Chile hasta 1,96 en Colombia). Estos datos contrastan con las menores tasas de incidencia de candidemia comunicadas en Estados Unidos (de 0,28 a 0,96 casos por 1000 admisiones) y en Europa (de 0,20 a 0,38 casos por cada 1000 admisiones).¹ Estudios realizados en Brasil han identificado una incidencia similarmente alta en diferentes hospitales, con tasas que varían entre 0,9 y 2,5 casos por 1000 admisiones, identificándose las tasas más bajas en los hospitales privados.²⁻⁴ También se ha observado en la región un incremento en la frecuencia de candidemia, en relación a otros microorganismos responsables de infecciones de torrente sanguíneo, llegando a representar más del 5% de los aislamientos en este contexto en unidades de cuidado intensivo en Colombia.⁵ Desafortunadamente, la mortalidad global de los pacientes con candidemia en hospitales terciarios de Latinoamérica es de 40 a 60%.

Las especies más comúnmente responsables de candidemia en el estudio realizado por *Latin American Mycosis Network* fueron *Candida albicans* (42%), *Candida tropicalis* (21%), *Candida parapsilosis* (19%) y *Candida glabrata* (7%).¹ En Latinoamérica, las especies no *albicans* prevalentes son *C. tropicalis* y *C. parapsilosis*, siendo la frecuencia de *C. glabrata* extremadamente variable según los centros médicos.^{6-8,9,10,11,12} También se ha observado la aparición de aislamientos de *C. auris* en la costa del Atlántico en Colombia y Venezuela.^{13, 14}

II. Métodos diagnósticos de candidemia

El pronóstico de los pacientes con candidemia se relaciona de forma directa con el momento de inicio del tratamiento y el acierto en la selección de una terapia apropiada.

La candidemia afecta a pacientes de todas las edades pero las tasas más elevadas se observan en lactantes de menos de 1 año de edad y en adultos de más de 65 años. Los principales factores de riesgo de la candidiasis invasiva son el uso de antimicrobianos de amplio espectro, el uso de catéter venoso central (CVC), la admisión en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI), la cirugía mayor, la nutrición parenteral, la terapia de reemplazo renal, la neutropenia, el implante de dispositivos protésicos y el uso de inmunosupresores, incluyendo corticoides, fármacos quimioterápicos e inmunosupresores.¹⁵

Los métodos diagnósticos de laboratorio complementarios para candidiasis invasiva se clasifican en métodos basados y no basados en cultivos y no basados, que incluyen la detección de β -D-glucano, reacción de cadena de polimerasa (PCR) y, recientemente, una técnica de nanodiagnóstico T2.

Entre los métodos diagnósticos basados en cultivos, los hemocultivos continúan siendo el *gold standard* para el diagnóstico de candidemia con una sensibilidad del 50% y un tiempo medio de positividad que oscila entre 1 y 7 días (media de 2 a 3 días). Los motivos de resultados de hemocultivos negativos son la baja inoculación fúngica en sangre, las fungemias intermitentes y la candidiasis profunda sin fungemia (candidiasis peritoneal, abscesos etc).^{16, 17}

Los métodos diagnósticos no basados en cultivos se han desarrollado e incorporado en los últimos tiempos.² Estos permiten el diagnóstico precoz de candidemia. Se positivizan antes que los hemocultivos y, además, pueden ser positivos en escenarios clínicos en que los hemocultivos son negativos. La interpretación de los resultados de estas pruebas debe correlacionarse siempre con los datos clínicos del paciente y los factores de riesgo.

Entre estas pruebas, se encuentra la detección de β -D-glucano, (disponible en algunos centros de Latinoamérica, con una sensibilidad y especificidad del 75% y 80% respectivamente. Es una prueba panfúngica y no identifica especies (*Aspergillus*, *Pneumocystis*, etc., pueden dar resultados positivos).¹⁸ En cuanto a la reacción a PCR, tiene una sensibilidad y especificidad de 95% y 92%, pero no se encuentra estandarizada en los diferentes centros. En Europa está disponible una PCR en tiempo real (SeptiFast, Roche) que es capaz de detectar 19 bacterias y 6 especies de hongos (*C. albicans*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. krusei*, y *Aspergillus fumigatus*) con una sensibilidad para la prueba del 94%.¹⁹

El último método aprobado por FDA es la resonancia magnética T2, sumamente promisorio para la identificación de especies sin necesidad de cultivos pero de la que aún faltan estudios (no disponible en Latinoamérica).

III. Puntajes clínicos para identificar pacientes con alto riesgo de candidemia

Se han realizado esfuerzos para mejorar la identificación de pacientes con riesgo de candidemia, utilizando puntajes clínicos y reglas de predicción. Algunos criterios han sido validados pero ninguno es universalmente aceptado, dado que cada uno presenta sus propias limitaciones.

Uno de los sistemas de calificación se basa en la colonización de *Candida* como factor de riesgo independiente para candidemia, y puede ayudar a predecir la infección en pacientes críticos. Este score puede determinarse por el cálculo de un índice de colonización (IC), definido como la razón del número de sitios corporales diferentes colonizados por cepas idénticas (desde el punto de vista de la sensibilidad antifúngica) entre el número total de sitios corporales examinados; o por un IC corregido, definido como la relación de sitios colonizados profusamente entre todos los sitios colonizados, multiplicado por el valor del IC. Un valor de $IC \geq 0,5$ tiene una especificidad de 69%, un valor predictivo

positivo de 66% y un valor predictivo negativo de 100%, a efecto de predecir la presencia de candidemia o candidiasis invasiva.

Ambos valores fueron de 100% cuando se utilizó un IC corregido $\geq 0,4$. Aunque el IC corregido tiene alto valor predictivo para la candidiasis invasiva, su uso presenta dificultades relacionadas con la práctica, ya que su logística y sus costos representan un obstáculo para su aplicación.²⁰

El *Candida score* (CS) es un sistema de calificación diseñado con el propósito de seleccionar qué pacientes deben iniciar terapia antifúngica en UCI. El CS asigna un punto por ítem para cirugía, colonización multifocal y nutrición parenteral total, y dos puntos para sepsis severa. Se ha descrito una incidencia de candidemia o candidiasis invasiva en pacientes críticos no neutropénicos y colonizados de 13,8% con un CS ≥ 3 , y de 2,3% con un CS < 3 , respectivamente.²²

Los *score* de riesgo para candidemia tienen elevada sensibilidad, pero tienen bajo valor predictivos positivo. En este escenario, una estrategia que debe ser evaluada para el inicio de tratamiento antifúngico temprano de pacientes con candidemia es la combinación de los *score* y el monitoreo continuo con biomarcadores fúngicos. Este abordaje ayudaría al clínico a iniciar el tratamiento precoz en pacientes de alto riesgo que tengan biomarcadores positivos (valor predictivo positivo de la prueba) y suspender el tratamiento empírico en pacientes de alto riesgo con 3 pruebas negativas consecutivas de biomarcadores (alto valor predictivo negativo).

Estudios han demostrado diferentes esquemas de calificación, incorporando en la comparación la medición de nivel sérico de (1 \rightarrow 3)- β -D-glucano (BDG), un componente de la pared de los hongos. Este estudio demostró que el mejor predictor de candidemia fue el nivel de BDG (sensibilidad de 93%, especificidad de 86%), seguido de CS y de IC.²³

DIAGNÓSTICO DE CANDIDIASIS INVASIVA

1. Reconocimiento de los factores de riesgo (score de riesgo).

2. Métodos basados en cultivos.

- Confirmación del diagnóstico clínico por cultivo (hemocultivos o cultivo del sitio afectado).
- Permite la identificación de especies diferentes a *C. albicans*, como causa de infección invasiva.
- Permite conocer la sensibilidad a los antifúngicos.
 - Sensibilidad a los triazoles y equinocandinas.
 - Sensibilidad en infecciones fúngicas de quiebre.

3. Métodos no basados en cultivos (β -D-glucano , PCR)

- Alta sensibilidad.
- Positivización antes que los cultivos y diagnóstico precoz.
- Alto valor predictivo negativo.
- Deben interpretarse en conjunto con los factores de riesgo.
- Deben realizarse en forma seriada.
- No siempre permiten la identificación de especies (β -D-glucano).
- La falta de identificación no permite conocer la sensibilidad a los antifúngicos.

IV. Recomendaciones para el diagnóstico de la candidemia en América Latina²⁴

A. Sumario de recomendaciones para métodos de diagnóstico en candidemia invasiva

1. El hemocultivo es el *gold standard* como método de diagnóstico en la candidiasis invasiva.
2. El volumen de sangre necesario es de 40 a 60 ml por episodio de sepsis (2 sets de hemocultivos de 20 a 30 ml).
3. Se recomiendan los frascos aerobios y los sistemas de hemocultivo automatizados para una óptima sensibilidad.
4. Debe identificarse la especie a la que pertenecen los aislamientos clínicos de *Candida*.

5. Los hemocultivos deben ser tomados secuencialmente y repetidos en los días 3 y 5 luego de iniciado el tratamiento, para certificar que se han negativizado. Esta información es fundamental para el monitoreo de la respuesta terapéutica y para definir la duración del tratamiento antifúngico.

Otras recomendaciones sobre métodos diagnósticos

1. Los estudios de imágenes (por ejemplo, ecocardiografía, RM y TC) pueden desempeñar un papel en el diagnóstico de la endocarditis y candidiasis diseminada crónica (CDC). Se recomienda la realización de ecocardiograma a todo paciente que tenga candidemia persistente luego de 5 días de tratamiento antifúngico adecuado.
2. Se debe realizar al menos un examen de fondo de ojo para investigar el compromiso ocular.
3. Se puede considerar la histopatología o microscopía directa para el diagnóstico de infecciones profundas por *Candida* en casos, por ejemplo, de osteomielitis, infección de piel, candidiasis crónica diseminada o neumonía. En caso de CDC, un examen negativo no indica ausencia de enfermedad.

B. Sumario de recomendaciones para la identificación de especies de *Candida*

1. El grupo de trabajo recomienda, como requerimiento mínimo, la observación de la micromorfología de las colonias complementada con la macromorfología, utilizando el medio cromogénico CHROM-agar *Candida* (Tabla 1) que permite el triaje de especies más prevalentes de *Candida*.

2. Para hospitales secundarios, se recomienda la identificación de las especies utilizando uno o más de los siguientes métodos:
 - a. micromorfología de las colonias;
 - b. macromorfología (medio *CHROM-agar Candida*);
 - c. pruebas bioquímicas:
 - i. métodos convencionales caseros;
 - ii. sistemas comerciales manuales con una base de datos limitada (por ejemplo *Auxacolor* y *Uni-Yeast-Tek*);
3. Para los hospitales de nivel terciario donde se tratan pacientes trasplantados, hematológicos o inmunodeficientes, el grupo de trabajo recomienda, como requerimiento mínimo, para la identificación, lo siguiente:
 - a. Micromorfología complementada por pruebas bioquímicas (*API 20C*, *API 22C*, *VITEK 2* o *MicroScan Yeast Identification Panel*).
 - b. Ha sido demostrado que la identificación rápida -por la técnica de *MALDI-TOF*- de patógenos del torrente sanguíneo, disminuye el tiempo de internación, costos y mortalidad asociada a la sepsis. En este sentido, es recomendable que los centros médicos terciarios realicen esfuerzos para la inclusión de este sistema de identificación en su práctica.
4. Se debe considerar los métodos moleculares (*Identificación o tipificación por técnicas de PCR*) para la identificación de patógenos emergentes y cuando se investigan brotes de infecciones fúngicas.

TABLA 1. Color de las colonias según la especie tras incubación durante dos días en medio CHROM-agar *Candida* a 37 °C

| <i>Especies</i> | Color y morfología |
|---------------------------|--|
| <i>Candida albicans</i> | Verde |
| <i>Candida tropicalis</i> | Azul oscuro a azul grisáceo (con un halo rosa en el agar) |
| <i>Candida krusei</i> | Rosa pálido a púrpura (de tono intenso y bordes más pálidos) y de textura seca |

C. Sumario de recomendaciones para pruebas de sensibilidad de *Candida*

1. La identificación de las levaduras siempre debe tener prioridad sobre las pruebas de sensibilidad.
2. Los laboratorios deben colaborar entre sí a fin de reducir los costes e incrementar la precisión de las pruebas.
3. Se recomiendan las pruebas de sensibilidad al fluconazol para los hospitales de atención terciaria.

V. Recomendaciones para el manejo de la candidemia en adultos en América Latina²⁵

A. Profilaxis

1. Sumario de recomendaciones para la profilaxis de *Candida* en adultos no neutropénicos

- a. No existen recomendaciones formales para el uso de profilaxis en pacientes adultos no neutropénicos y no transplantados de órganos sólidos. La ausencia de recomendaciones universales para la selección de los pacientes hace que se deba valorar la decisión clínica caso

por caso según factores de riesgo. La situación puntual puede ser la de pacientes con cirugías abdominales complicadas (ej., fístulas gastrointestinales) internados en unidades de cuidados intensivos con alta incidencia de candidemia. Aunque no haya recomendaciones universales respecto a la selección de los pacientes, los sistemas de puntajes y las reglas predictivas pueden ayudar a tomar decisiones clínicas, caso por caso.

- b. Si se decide administrar profilaxis, se recomienda el uso del fluconazol 400 mg (6 mg/kg/día). No hay recomendaciones para la duración de la profilaxis, aunque se considera que los pacientes deberían continuar bajo profilaxis mientras dure la exposición a los factores de riesgo.

2. Sumario de recomendaciones para la profilaxis de Candida en adultos neutropénicos

- a. Se debe considerar firmemente la profilaxis en pacientes con enfermedades hematológicas malignas con neutropenia < 500 neutrofilos/mm³ y mucositis severa.
- b. Los pacientes con leucemia mieloide aguda deben recibir profilaxis durante la terapia de inducción.
- c. En los pacientes que reciben trasplante de células progenitoras hematopoyéticas, el fármaco de elección es el fluconazol a una dosis de 400 mg/día (6 mg/kg/día). Si se requiere cobertura antibiótica contra mohos, se recomienda el uso de voriconazol 200 mg (3 mg/kg/día) dos veces al día.
- d. Para pacientes con leucemia, el fármaco de elección es el fluconazol 400 mg/día (6 mg/kg/día), y si se requiere cobertura contra mohos, se recomienda el posaconazol 200 mg tres veces al día.

B. Tratamiento

1. Sumario de recomendaciones para el tratamiento empírico de la candidemia en adultos no neutropénicos²

- a. Existen pocas evidencias acerca de la disminución de la mortalidad relacionada a la terapia empírica con antifúngicos en pacientes internados en unidades de cuidados intensivos. Pero la dificultad diagnóstica de la Candidemia y su elevada mortalidad hacen que se recomiende el tratamiento empírico en pacientes de UCI no neutropénicos que tengan factores de riesgo bien establecidos y signos de sepsis sin documentación microbiológica.
- b. Los factores de riesgo intervienen en la selección de los candidatos para terapia empírica.
- c. No se puede realizar recomendaciones formales aún respecto al uso de biomarcadores séricos como β -D-glucano para el inicio de tratamiento. Pero sí existe evidencia de que el tratamiento antifúngico empírico puede suspenderse en pacientes que tengan al menos 3 resultados negativos de β -D-glucano.⁴⁰ También impresiona que no sería necesario el tratamiento empírico de pacientes que no tengan por lo menos 2 sitios corporales diferentes colonizados por *Candida*.⁴¹
- d. Las recomendaciones de agentes antimicóticos y de sus posologías para el tratamiento empírico son las mismas que para el tratamiento de la infección establecida.
- e. No se puede efectuar recomendaciones respecto a la duración de la terapia empírica.

TABLA 2. RESUMEN DE LAS RECOMENDACIONES BRINDADAS POR DIFERENTES GUÍAS DE MANEJO DE CANDIDIASIS.

| | <i>Droga de 1ª Elección</i> | <i>Alternativa</i> | <i>Comentarios</i> | <i>Tiempo de tratamiento</i> |
|--------------------------------------|-----------------------------|----------------------------|--|--|
| <i>Recomendaciones Latinoamérica</i> | Equino-candinas | Fluconazol Anfotericina | De acuerdo con la epidemiología hospitalaria local | Hasta los 14 días después del último hemocultivo positivo con buena evolución clínica. |
| <i>ESCMID²¹</i> | | | | |
| <i>IDSA²²</i> | | | | |

ESCMID: Sociedad Europea de Microbiología Clínica y Enfermedades Infecciosas por sus siglas en inglés.

IDSA: Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas por sus siglas en inglés.

2. Sumario de recomendaciones para el tratamiento empírico de la candidemia en adultos neutropénicos

- a. Se debe considerar el tratamiento antifúngico empírico en pacientes neutropénicos (<500 cel/mm³) con fiebre persistente y deterioro clínico progresivo, a pesar del tratamiento con antibióticos.
- b. Aunque el abordaje guiado por el diagnóstico parezca razonable, no se puede efectuar recomendaciones formales debido a la falta de estudios que avalen esta estrategia.

c. Una formulación lipídica de anfotericina B, una equinocandina o voriconazol son opciones para el tratamiento empírico inicial de pacientes neutropénicos febriles.

- AMBL: 3 mg/kg/día.
- AMBCL: 5 mg/kg/día.
- Anidulafungina: dosis de carga 200 mg; posteriormente 100 mg diarios.
- Caspofungina: dosis de carga de 70 mg; posteriormente 50 mg diarios.
- Micafungina: 100 mg diarios.
- Voriconazol: dosis de carga de 6 mg/kg dos veces al día; posteriormente 3 mg/kg dos veces al día.

TABLA 3. RESUMEN DE RECOMENDACIONES PARA EL TRATAMIENTO DE LA CANDIDEMIA EN PACIENTES NEUTROÉNICOS.

| | <i>Droga de 1ª Elección</i> | <i>Alternativa</i> | <i>Comentarios</i> | <i>Tiempo de tratamiento</i> |
|--------------------------------------|-----------------------------|----------------------------|--|--|
| <i>Recomendaciones Latinoamérica</i> | Equinocandinas | Fluconazol Anfotericina | De acuerdo con la epidemiología hospitalaria local. | Hasta los 14 días después del último hemocultivo positivo con buena evolución clínica. |
| <i>ESCM²³</i> | | | No utilizar fluconazol en pacientes expuestos a profilaxis con triazólicos, a menos que se tenga la identificación del agente y el perfil de susceptibilidad disponible. | |
| <i>IDSA²²</i> | | | | |

3. Sumario de recomendaciones para el tratamiento de la candidemia confirmada en no neutropénicos¹⁵

1. Se recomiendan las equinocandinas como primera elección de tratamiento para la candidemia en adultos no neutropénicos.
2. Se puede aplicar el esquema step-down y pasar a fluconazol cuando el paciente esté evolucionando bien o los hemocultivos sean negativos y el agente etiológico sea sensible al fluconazol.
3. Para el tratamiento de las infecciones fúngicas cerebrales y oculares, se recomienda el uso de Anfotericina B lipídica o de triazoles (dependiendo de la severidad del caso), más que el de equinocandinas.
4. No se recomienda el uso de anfotericina b deoxicolato en pacientes de la unidad de cuidados intensivos.
5. Se recomienda el uso de AMBL más que el de AMBCL.

TABLA 4. RESUMEN DE LAS RECOMENDACIONES BRINDADAS POR DIFERENTES GUÍAS DE MANEJO DE CANDIDIASIS EN NO NEUTROPÉNICOS

| | <i>Droga de 1ª Elección</i> | <i>Alternativa</i> | <i>Comentarios</i> | <i>Tiempo de tratamiento</i> |
|--|-----------------------------|----------------------------|---|--|
| <i>Recomendaciones Latinoamericana</i> | Equinocandinas | Fluconazol Anfotericina | Voriconazol es una alternativa para <i>C.glabrata</i> o <i>C.krusei</i> . | Hasta los 14 días después del último hemocultivo positivo con buena evolución clínica. |
| <i>ESCMID²¹</i> | | | | |
| <i>IDSA²²</i> | | | | |

4. Sumario de recomendaciones para el tratamiento de la candidemia confirmada en adultos neutropénicos

1. Se recomiendan las equinocandinas como terapia primaria.
2. Se puede aplicar el esquema step-down para pasar a fluconazol si el paciente está mejorando, los hemocultivos son negativos y la candidemia está causada por un aislamiento de *Candida* sensible al antifúngico utilizado.

TABLA 5. RESUMEN DE LAS RECOMENDACIONES BRINDADAS POR DIFERENTES GUÍAS DE MANEJO DE CANDIDIASIS EN NEUTROPÉNICOS

| | <i>Droga de 1ª Elección</i> | <i>Alternativa</i> | <i>Comentarios</i> | <i>Tiempo de tratamiento</i> |
|---------------------------------------|-----------------------------|----------------------------|---|--|
| <i>Recomendaciones Latino-américa</i> | Equinocandinas | Fluconazol Anfotericina | Voriconazol es una alternativa para <i>C.glabrata</i> o <i>C.krusei</i> . | Hasta los 14 días después del último hemocultivo positivo con buena evolución clínica. |
| <i>ECSMID</i> ²⁵ | | | | |
| <i>IDSA</i> ²⁶ | | | | |

ECSMID: Sociedad Europea de Microbiología Clínica y Enfermedades Infecciosas por sus siglas en inglés.

IDSA: Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas por sus siglas en inglés.

5. Sumario de recomendaciones para candidiasis en pacientes con endocarditis

TABLA 6. RESUMEN DE LAS RECOMENDACIONES BRINDADAS POR DIFERENTES GUÍAS DE MANEJO DE CANDIDIASIS EN PACIENTES CON ENDOCARDITIS

| | <i>Conductas terapéuticas</i> | <i>Antifúngicos</i> | <i>Tiempo de tratamiento</i> |
|--------------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|--|
| <i>Recomendaciones Latinoamérica</i> | 1. Con reemplazo valvular | Anfotericina Equinocandina | 1. Hasta los 60-90 días sin compromiso perivalvular. |
| <i>ESCMID²⁵</i> | 2. Sin reemplazo | Fluconazol | 2. De 4 a 6 semanas, luego oral por 12 meses o más. |
| <i>IDSA²⁶</i> | | | |

TABLA 7. DOSIS RECOMENDADA DE FLUCONAZOL SEGÚN LA FUNCIÓN RENAL DE LOS PACIENTES.

| <i>Función Renal</i> | Dosis de fluconazol |
|---|---|
| <i>Normal</i> | Dosis de carga, 800 mg (12 mg/kg). Posteriormente continuar con 400 mg (6mg/kg) día. |
| <i>Clearence de creatinina >50 ml/min</i> | Dosis de carga de 50 a 400 mg día. Posteriormente continuar con 100% de la dosis habitual recomendada. |
| <i>Clearence de creatinina <50 ml/min (sin diálisis)</i> | Dosis de carga de 50 a 400 mg día. Posteriormente continuar con 50% de la dosis habitual recomendada. |
| <i>Paciente en Diálisis</i> | Dosis de carga de 50-400 mg. Posteriormente el 100% de la dosis normal recomendada después de cada sesión de diálisis. |

VI. Seguimiento del paciente después del diagnóstico de candidiasis hematógica¹⁵

1. Estudios adicionales para el seguimiento de los pacientes adultos después del diagnóstico

| Momento del tratamiento | Circunstancia (recomendación) |
|--------------------------------|---|
| <i>Línea basal (día 1)</i> | <p>Evaluación oftalmológica con dilatación cuando se sospecha endocarditis por Candida.</p> <p>Evaluar la presencia de lesiones cutáneas cuando se sospecha de candidiasis diseminada.</p> <p>Estudios de imágenes abdominales cuando se sospecha de peritonitis.</p> <p>Evaluar signos de infección cutánea en sitio de acceso del CVC.</p> |
| <i>Día 3</i> | <p>Considerar la retirada del catéter si los hemocultivos continúan siendo positivos o si el paciente está clínicamente inestable.</p> |
| <i>Día 5</i> | <p>Si persiste la candidiasis invasiva, se recomienda lo siguiente, siempre que sea aplicable:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ecocardiograma (preferentemente ecocardiograma transesofágico). • Pruebas de ultrasonido vascular para evaluar tromboflebitis relacionada con el CVC. • Efectuar estudios de imagen de abdomen, si se requiere. • Repetir una evaluación oftalmológica con dilatación pupilar. • Cambiar o retirar todas las líneas centrales. |

2. Sumario de recomendaciones para la evaluación de pacientes después del diagnóstico de candidemia

a) *Adultos no neutropénicos y neutropénicos*

1. Repetir los hemocultivos el día de tratamiento, el día 3 y el día 5.
2. Se recomienda otros exámenes en circunstancias específicas:
 - **Día 1:** evaluación oftalmológica con dilatación pupilar, examen visual de la piel para detectar lesiones cutáneas o infección en el sitio de acceso del CVC, y estudios de imágenes abdominales.
 - **Día 3:** considerar la retirada del catéter si el hemocultivo continúa siendo positivo o si el paciente está clínicamente inestable. Si el cultivo sigue positivo el día 3, retirar o cambiar todas las vías centrales.
 - **Día 5:** si la candidemia persiste, repetir la evaluación oftalmológica y los estudios de imagen (ecocardiograma y ultrasonido vascular).

b) *Adultos neutropénicos*

1. Estudiar al paciente en los días 3 y 5 de la misma manera que en los no neutropénicos.
2. El examen ocular debe ser repetido cuando el paciente se recupere de la neutropenia, ya que puede haber compromiso ocular y no ser evidente, debido a la ausencia de la inflamación en el periodo de neutropenia.
3. Considerar la infección asociada al catéter venoso central en pacientes con candidemia de quiebre, particularmente en ausencia de mucositis intensa.
4. Se recomienda realizar ecografía o tomografía computarizadas abdominales para descartar CDC en pacientes que han tenido episodios previos de candidemia o se han recuperado de la neutropenia, pero tienen fiebre persistente.

c) *Sumario de recomendaciones para el hemocultivo*

1. Se debe repetir los hemocultivos hasta que se detecte la desaparición de la infección.
2. En adultos, se debe utilizar de 20 a 30 ml por set de hemocultivo.

VII. Duración del tratamiento de la candidemia¹⁵

a) *Sumario de recomendaciones para la duración del tratamiento de la candidemia en adultos no neutropénicos*

1. Se recomienda 14 días de tratamiento después del primer hemocultivo negativo y de la resolución de signos y síntomas de infección.
2. Se puede requerir de una terapia más prolongada en los pacientes con focos metastásicos de infección o endocarditis.
3. b) Sumario de recomendaciones para la duración del tratamiento de la candidemia en adultos neutropénicos
4. Se recomienda 14 días de tratamiento después del primer hemocultivo negativo, siempre que se haya producido la resolución clínica de la infección.
5. Se puede requerir de una terapia más prolongada en los pacientes con CDC.

VIII. Manejo del catéter. Retirada o mantenimiento del catéter venoso central¹⁵

- a. El retiro temprano del CVC es recomendado en todo paciente con candidemia que esté clínicamente inestable y grave.
- b. Si hay dificultades para retirar el catéter precozmente en los pacientes no neutropénicos, el paciente debe ser tratado con una equinocandina o AMBL.
- c. Si el paciente no responde al tratamiento (3 a 5 días de terapia), se debe retirar el catéter.
- d. Si hay evidencias de infección en el sitio de acceso o en el trayecto, se recomienda retirar el catéter en forma temprana (al momento del diagnóstico de la infección).

IX. Resistencia a los antimicóticos en América Latina

Se dispone de información sobre la resistencia a los antimicóticos en América Latina. Dado el costo de estos medicamentos, los antimicóticos más utilizados en la región son el fluconazol y la anfotericina B.¹ También, debido a esto, se tiene mayor información sobre la resistencia a los azoles y, específicamente, al fluconazol, en los países de la región. La siguiente tabla recoge información de diferentes países sobre las tasas de resistencia al fluconazol (tabla 7).

TABLA 7. DATOS DE RESISTENCIA AL FLUCONAZOL EN AISLAMIENTOS LATINOAMERICANOS POR REGIÓN O PAÍS

| <i>País o región</i> | <i>Primer autor</i> | <i>Año</i> | <i>Especies</i> | <i>Resistencia (%)</i> | <i>Referencia</i> |
|--------------------------------------|----------------------------|-------------------|--|-------------------------------|--------------------------|
| Colombia, Venezuela y Ecuador | De Bedout | 2002 | C. albicans C. tropicalis C. parapsilopsis | 4,6 4,5 5,5 | 29 |
| Chile | Silva | 2004 | C. albicans C. tropicalis C. parapsilopsis | 0 7 2 | 30 |
| Brasil | Colombo | 2006 | C. albicans C. tropicalis C. parapsilopsis | 0,3 0 0 | 31 |
| Venezuela | Dolande Franco | 2008 | C. albicans C. tropicalis C. parapsilopsis | 7,4 12,9 10 | 32 |

| | | | | | |
|-----------------------|-------------|-----------|--|--------------------|----|
| Brasil | Doi | 2007-2010 | C. albicans C. tropicalis C. parapsilopsis | 0 0 0 | 33 |
| América Latina | Pfaller | 2008-2009 | C. albicans C. tropicalis | 4,0 3,3 | 34 |
| México | Corzo -León | 2008-2010 | C. albicans C. tropicalis C. parapsilopsis | 0 0 0 | 11 |
| Colombia | Rodríguez | 2010 | C. albicans C. tropicalis C. parapsilopsis | 4,6 0 14,9 | 35 |
| Argentina | Córdoba | 2011 | C. albicans C. tropicalis C. parapsilopsis | 0 4,2 2,5 | 7 |
| Brasil | Colombo | 2013 | C. albicans C. tropicalis C. parapsilopsis | 0 3 0 | 4 |
| América Latina | Nucci | 2013 | C. albicans C. tropicalis C. parapsilopsis | 0 0 1,9 | 1 |
| Colombia | Cortés | 2014 | C. albicans C. tropicalis C. parapsilopsis | 8 35,7 42,1 | 37 |
| Colombia | Maldonado | 2014 | C. albicans C. tropicalis C. parapsilopsis | 6,2 4,2 11,3 | 38 |
| Brasil | Santos | 2014 | C. albicans C. tropicalis C. parapsilopsis | 9,9 26,8 7,1 | 39 |

Las diferencias observadas en las tasas de resistencia al fluconazol en los diferentes países latinoamericanos se deben a los siguientes factores: el tipo de hospital observado (por ejemplo, los centros oncológicos tienen tasas de resistencia más elevadas); al año (es esperable que haya cierto crecimiento en la tasa de resistencia); y al método utilizado para medir la resistencia. Aquellos estudios basados en gradientes de antimicótico (*E-test*) suelen tener tasas más altas. Adicionalmente, las técnicas de referencia han cambiado los puntos de corte en varias ocasiones en el período ilustrado en la tabla 7. Los datos mostrados tienen las tasas de resistencia de acuerdo a los puntos de corte vigentes para el momento de realización o publicación del estudio. En general, se observa una mayor tasa de resistencia en los aislamientos de *C. parapsilopsis*, en comparación con *C. tropicalis* y *C. albicans*. Como se mencionó previamente, la frecuencia de las especies *no-albicans* se ha incrementado al mismo tiempo, favoreciendo la frecuencia de aislamientos resistentes.

Se han documentado en América Latina bajas tasas de resistencia a las equinocandinas; pero también tasas crecientes con la identificación de mutaciones que confieren dicha resistencia. La resistencia a la anfotericina se ha observado con aún más baja frecuencia. También se ha observado la introducción de cepas multirresistentes de *C. auris* en la costa norte de Suramérica, sin que sea claro el nivel de diseminación al resto del continente.¹⁴

Bibliografía

1. Nucci M, Queiroz-Telles F, Alvarado-Matute T, Tiraboschi IN, Cortes J, Zurita J, et al. Epidemiology of candidemia in Latin America: a laboratory-based survey. *PLoS One* (2013). 8: e59373. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0059373>
2. Colombo AL, Nucci M, Salomao R, Branchini ML, Richtmann R, Derossi A, et al. High rate of non-albicans candidemia in Brazilian tertiary care hospitals. *Diagn Microbiol Infect Dis.* (1999). 34: 281-6.
3. Colombo AL, Guimaraes T, Silva LR, de Almeida Monfardini LP, Cunha AK, Rady P, et al. Prospective observational study of candidemia in Sao Paulo, Brazil: incidence rate, epidemiology, and predictors of mortality. *Infect Control Hosp Epidemiol.* (2007). 28: 570-6. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1086/513615>
4. Colombo AL, Garnica M, Aranha Camargo LF, Da Cunha CA, Bandeira AC, Borghi D, et al. *Candida glabrata*: an emerging pathogen in Brazilian tertiary care hospitals. *Med Mycol* (2013). 51: 38-44. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3109/13693786.2012.698024>
5. Cortés JA, Reyes P, Gómez C, Buitrago G, Leal AL y Group G. Fungal bloodstream infections in tertiary care hospitals in Colombia. *Rev Iberoam Micol.* (2011). 28: 74-8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.riam.2010.12.002>
6. Rodero L, Davel G, Soria M, Vivot W, Córdoba S, Canteros CE, et al. Estudio multicéntrico de fungemia debida a levaduras en Argentina. *Rev Argent Microbiol.* (2005). 37: 189-95.

7. Córdoba S, Vivot W, Bosco-Borgeat ME, Taverna C, Szusz W, Murisengo O, et al. Species distribution and susceptibility profile of yeasts isolated from blood cultures: results of a multicenter active laboratory-based surveillance study in Argentina. *Rev Argent Microbiol.* (2011). 43: 176-85. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1590/S0325-75412011000300003>
8. Riera F, Medeot M, Sartori L, Bergallo C, Minoli J, Vílchez V, et al. Epidemiología de candidemia en Córdoba, República Argentina. Estudio de vigilancia de cinco instituciones. *Rev Fac Cien Med Univ Nac Córdoba.* (201) 71: 89-93.
9. Cortés JA, Jaimes JA y Leal AL. Incidencia y prevalencia de la candidemia en pacientes críticamente enfermos en Colombia. *Rev Chilena Infectol.* (2013). 30: 599-604. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4067/S0716-10182013000600004>
10. Arcaya NM, Mesa LM, Pineda MR, Beltrán-Luengo H y Milagros Calvo B. Perfil de susceptibilidad antifúngica de especies de *Candida* aisladas en hemocultivos de un hospital universitario, Maracaibo, Venezuela. *Rev Iberoam Micol.* (2006). 23: 97-100.
11. Corzo-León DE, Alvarado-Matute T, Colombo AL, Cornejo-Juárez P, Cortés J, Echevarría JI, et al. Surveillance of *Candida* spp bloodstream infections: epidemiological trends and risk factors of death in two Mexican tertiary care hospitals. *PLoS One* (2014). 9: e97325. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0097325>
12. Villalobos JM, Castro JA, Avilés A, Peláez MC, Somogyi T y Sandoval L. *Candida parapsilosis*: principal causa de candidemia en un hospital de referencia para adultos de Costa Rica. *Rev Chilena Infectol.* (2016). 33: 159-65. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4067/S0716-10182016000200005>
13. Morales López SE, Parra Giraldo CM, Ceballos Garzón A, Martínez HP, Rodríguez GJ, Álvarez-Moreno CA, et al. Invasive Infections with Multidrug-Resistant Yeast *Candida auris*, Colombia *Emerg Infect Dis.* (2017). 23.

14. Calvo B, Melo AS, Perozo-Mena A, Hernández M, Francisco EC, Hagen F, et al. First report of *Candida auris* in America: Clinical and microbiological aspects of 18 episodes of candidemia. *J Infect.* (2016). 73: 369-74. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jinf.2016.07.008>
15. Nucci M, Thompson-Moya L, Guzmán-Blanco M, Tiraboschi IN, Cortés JA, Echevarria J, et al. Recomendaciones para el manejo de la candidemia en adultos en América Latina. *Rev Iberoam Micol.* (2013). 30: 179-88. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.riam.2013.05.007>
16. Clancy, C. J., & Nguyen, M. H. (2013). Finding the missing 50% of invasive candidiasis: How nonculture diagnostics will improve understanding of disease spectrum and transform patient care. *Clinical Infectious Diseases.* 56 (9): 1284-1292. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/cid/cit006>
17. Tissot F, Lamoth F, Hauser Pm, et al. Beta-Glucan antigenemia anticipates diagnosis of blood culture - negative intraabdominal candidiasis. *Am J Respir Crit Care Med.* (2013). 188: 1109-9
18. Jaijakul S, Vásquez JA, Swanson RN, Ostrosky-Zeichner L. (1,3) beta-d-glucan as a prognostic marker of treatment response in invasive candidiasis. *Clin Infect Dis.* (2012). 55: 521-6
19. Schell WA, Benton JL, Smith BP, et al. Evaluation of a digital microfluidic real time PCR platform to detect DNA of *Candida albicans* in blood. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* (2012). 31: 2237-45.
20. Pittet D, Monod M, Suter PM, Frenk E y Auckenthaler R. *Candida* colonization and subsequent infections in critically ill surgical patients. *Ann Surg.* (1994). 220: 751-8.

21. León C, Ruiz-Santana S, Saavedra P, Almirante B, Nolla-Salas J, Álvarez-Lerma F, et al. A bedside scoring system (“Candida score”) for early antifungal treatment in nonneutropenic critically ill patients with *Candida* colonization. *Crit Care Med.* (2006). 34: 730-7. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1097/01.CCM.0000202208.37364.7D>
22. Ostrosky-Zeichner L, Sable C, Sobel J, Alexander BD, Donowitz G, Kan V, et al. Multicenter retrospective development and validation of a clinical prediction rule for nosocomial invasive candidiasis in the intensive care setting. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* (2007). 26: 271-6. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s10096-007-0270-z>
23. Ostrosky-Zeichner L, Kullberg BJ, Bow EJ, Hadley S, León C, Nucci M, et al. Early treatment of candidemia in adults: a review. *Med Mycol.* (2011). 49: 113-20. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3109/13693786.2010.512300>
24. Colombo AL, Cortés JA, Zurita J, Guzmán-Blanco M, Alvarado Matute T, de Queiroz Telles F, et al. Recomendaciones para el diagnóstico de la candidemia en América Latina. *Rev Iberoam Micol.* (2013). 30: 150-7. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.riam.2013.05.009>
25. Cornely OA, Bassetti M, Calandra T, Garbino J, Kullberg BJ, Lortholary O, et al. ESCMID* guideline for the diagnosis and management of *Candida* diseases 2012: non-neutropenic adult patients. *Clin Microbiol Infect.* (2012). 18 Suppl 7: 19-37. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/1469-0691.12039>
26. Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, Clancy CJ, Marr KA, Ostrosky-Zeichner L, et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* (2016). 62: e1-50. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1093/cid/civ933>

27. Ullmann AJ, Akova M, Herbrecht R, Viscoli C, Arendrup MC, Alikan-Akdagli S, et al. 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. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/1469-0691.12041>
28. de Bedout C, Ayabaca J, Vega R, Méndez M, Santiago AR, Pabón ML, et al. Evaluación de la susceptibilidad al fluconazol de especies de *Candida* con el método de difusión en disco. *Biomédica.* (2003). 23: 31-7.
29. Silva V, Díaz MC, Febre N y Chilean Invasive Fungal Infections G. Invasive fungal infections in Chile: a multicenter study of fungal prevalence and susceptibility during a 1-year period. *Med Mycol.* (2004). 42: 333-9.
30. Colombo AL, Nucci M, Park BJ, Nouer SA, Arthington-Skaggs B, da Matta DA, et al. Epidemiology of candidemia in Brazil: a nationwide sentinel surveillance of candidemia in eleven medical centers. *J Clin Microbiol.* (2006). 44: 2816-23. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1128/JCM.00773-06>
31. Dolande Franco ME, Reviakina V, Panizo MM, Macero C, Moreno X, Calvo A, et al. Distribución y susceptibilidad antifúngica de aislamientos clínicos de *Candida* de 6 centros de salud en el área metropolitana de Caracas (años 2003-2005). *Rev Iberoam Micol.* (2008). 25: 17-21.
32. Doi AM, Pignatari AC, Edmond MB, Marra AR, Camargo LF, Siqueira RA, et al. Epidemiology and Microbiologic Characterization of Nosocomial Candidemia from a Brazilian National Surveillance Program. *PLoS One* (2016). 11: e0146909. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0146909>

33. Pfaller MA, Castanheira M, Messer SA, Moet GJ y Jones RN. Variation in *Candida* spp. distribution and antifungal resistance rates among bloodstream infection isolates by patient age: report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (2008-2009). *Diagn Microbiol Infect Dis.* (2010). 68: 278-83. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2010.06.015>
34. Rodríguez AZ, Gómez C de B, Restrepo CA, Parra HH, Arteaga MA, Moreno AR, et al. Susceptibilidad al fluconazol y al voriconazol de especies de *Candida* aisladas de pacientes en unidades de cuidado intensivo en Medellín, Colombia (2001-2007). *Rev Iberoam Micol.* (2010). 27: 125-9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.riam.2010.04.001>
35. Cortés JA, Reyes P, Gómez CH, Cuervo SI, Rivas P, Casas CA, et al. Clinical and epidemiological characteristics and risk factors for mortality in patients with candidemia in hospitals from Bogotá, Colombia. *Braz J Infect Dis.* (2014). 18: 631-7. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bjid.2014.06.009>
36. Maldonado NA, Cano LE, De Bedout C, Arbeláez CA, Roncancio G, Tabares AM, et al. Association of clinical and demographic factors in invasive candidiasis caused by fluconazole-resistant *Candida* species: a study in 15 hospitals, Medellín, Colombia 2010-2011. *Diagn Microbiol Infect Dis.* (2014). 79: 280-6. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2014.02.003>
37. Santos ER, Dal Forno CF, Hernández MG, Kubica TF, Venturini TP, Chassot F, et al. Susceptibility of *Candida* spp. isolated from blood cultures as evaluated using the M27-A3 and new M27-S4 approved breakpoints. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo.* (2014). 56: 477-82.

38. Nucci M, Nouér SA, Esteves P, Guimarães T, Breda G, de Miranda BG, Queiroz Telles F, Colombo AL. Discontinuation of empirical antifungal therapy in ICU patients using 1,3- β -d-glucan. *J Antimicrob Chemother.* (2016) Sep; 71 (9): 2628-33. doi: 10.1093/jac/dkw188.
39. Bruyère R, Quenot JP, Prin S, Dalle F, Vigneron C, Aho S, Leon C, Charles PE. Empirical antifungal therapy with an echinocandin in critically-ill patients: prospective evaluation of a pragmatic Candida score-based strategy in one medical ICU. *BMC Infect Dis.* (2014) Jul 11; 14: 385. doi: 10.1186/1471-2334-14-385.



MUCORMICOSIS (ZIGOMICOSIS)

Luis Thompson

Médico Internista, Microbiólogo
Profesor Titular
Unidad de Infectología, Departamento de Medicina Interna
Clínica Alemana, Universidad del Desarrollo
Santiago, Chile

Fernando Riera

Médico Infectólogo
Docente de la Universidad Nacional de Córdoba
Sanatorio Allende
Córdoba, Argentina

Iris Nora Tiraboschi

Médica Infectóloga
Hospital de Clínicas José de San Martín
Buenos Aires, Argentina

I. Introducción

La mucormicosis es una infección fúngica poco frecuente, devastadora, con una mortalidad promedio de 40% y aproximada de 30 a 90%, que varía de acuerdo con la forma clínica de presentación y tipo de huésped.^{1, 2}

Los agentes de la mucormicosis son “ubicuos” en la naturaleza. Se encuentran, en general, en la materia orgánica en descomposición. Son adquiridos por el hombre mediante inhalación, ingestión, contaminación de heridas traumáticas o quirúrgicas con esporangioesporas del ambiente.¹

II. Fisiopatología y epidemiología

Las alteraciones fisiopatogénicas que predisponen a la mucormicosis son la disfunción de los neutrófilos, disminución de la fagocitosis de los macrófagos, acidosis, hiperglucemia y elevación de hierro libre, que actúa como factor de crecimiento para el hongo. Una vez en los tejidos, el hongo produce angioinvasión, trombosis e infarto de los tejidos circundantes.

Los factores de riesgo para mucormicosis incluyen uso previo de esteroides, tratamiento con deferoxamina, cetoacidosis diabética, insuficiencia renal, neoplasias hematológicas, trasplantes de órganos hematopoyéticos, y construcción en los hospitales. En los últimos años, se ha descrito la profilaxis con voriconazol como un factor de riesgo en pacientes con cáncer.^{3, 4}

Se describen brotes asociados a desastres naturales, brotes intrahospitalarios y brotes relacionados con cirugías artroscópicas, en diferentes regiones de Argentina, en pacientes sin alteraciones inmunitarias subyacentes.^{5, 6, 7}

Es difícil establecer la verdadera incidencia de mucormicosis y las cifras son probablemente subestimadas. En grandes series de pacientes con mucormicosis, un 15% de los casos se relacionaron con cáncer y trasplante de progenitores hematopoyéticos, lo que implica unos 35.000 casos anuales en el mundo. Se estima que anualmente se producen 10.000 muertes por esta infección.⁸ Estados Unidos estima alrededor de 500 casos nuevos al año. En Latinoamérica, los datos se basan fundamentalmente en reportes de series de casos. La frecuencia se ha incrementado durante décadas en concordancia con la epidemia de diabetes, el aumento de trasplantes y de los pacientes inmunocomprometidos.⁹⁻¹⁴

La mucormicosis es la tercera micosis invasora en orden de importancia, después de la candidiasis y la aspergilosis, en pacientes hematológicos y con trasplante alogénico de células madres (en Brasil es la cuarta micosis invasora más importante, precedida por *Fusarium*). Y continúa siendo una amenaza para los pacientes con diabetes descompensada, principalmente en países subdesarrollados.

III. Formas clínicas

La mucormicosis se caracteriza por el desarrollo de infarto y necrosis de los tejidos comprometidos del huésped, debido al compromiso vascular de las hifas del hongo, lo que se conoce como angioinvasión. Dentro de las manifestaciones clínicas más importantes se incluyen:

1. Mucormicosis rinocraneofacial

Términos relacionados: *rinocerebral, rinosinusal, rinosinocerebral, rinoorbitocerebral.*

Es la forma clínica más frecuente de presentación. La infección se inicia con la inhalación de esporas que se localizan a nivel nasal y paranasal de huéspedes susceptibles. Estudios han demostrado que 70% de estos pacientes tienen diagnóstico de diabetes mellitus, la mayoría con cetoacidosis, aunque reportes ocasionales describen casos sin factores de riesgo.¹⁶ La infección se presenta frecuentemente con fiebre, congestión nasal, rinorrea purulenta, cefalea y dolor sinusal. Se comprometen en forma progresiva los diferentes senos paranasales y estructuras vecinas, tales como paladar, órbita y cerebro. En general, el cuadro es rápidamente progresivo, aunque ocasionalmente se presentan cuadros de evolución lenta. La extensión del compromiso rinosinusal se expresa a través de la necrosis tisular, con escaras palatinas, aumento de volumen perinasal, con eritema y cianosis de la región facial sobre los senos comprometidos. Es frecuente en el examen físico encontrar una escara negra, como resultado de la invasión vascular de los tejidos que determinan necrosis en la mucosa nasal o palatina. El compromiso de la órbita se manifiesta por edema periorbitario, proptosis y pérdida de la visión.¹⁴

Desde el etmoides, la infección se extiende al lóbulo frontal, lo que se manifiesta por obnubilación, desde los senos esfenoidales se pueden comprometer los senos cavernosos, lo que puede determinar parálisis de nervios craneanos, trombosis de los senos cavernosos y compromiso de la arteria carótida.

En pacientes con neoplasias oncohematológicas con neutropenia, puede diseminarse la infección.^{2, 14}

2. Mucormicosis pulmonar

Es una infección rápidamente progresiva, provocada por la inhalación de esporas a los bronquiolos y alveolos. Esto determina neumonía con infartos y necrosis. La infección puede comprometer estructuras vecinas, como el mediastino y el corazón, y diseminarse por vía hematógena a otros órganos. Esta forma clínica de presentación afecta fundamentalmente a pacientes con enfermedades malignas hematológicas, pacientes en tratamiento con glucocorticoides y pacientes sometidos a trasplante de células madres hematopoyéticas alogénicas y órganos sólidos.²

3. Mucormicosis gastrointestinal

Poco frecuente, se presenta por ingesta de esporas de hongos del orden mucorales. Una revisión de 87 casos demostró que el órgano más afectado es el estómago (58%), seguido del colon (32%). El compromiso de intestino delgado y esófago es muy raro. Los pacientes que desarrollan esta forma clínica son pacientes susceptibles (diabetes mellitus, con tratamiento corticoesteroidal y niños prematuros o desnutridos).

El cuadro clínico se manifiesta por dolor abdominal y hematemesis. Las lesiones necrotizantes del intestino pueden evolucionar con perforación y peritonitis.¹⁷⁻¹⁹

4. Mucormicosis cutánea

Esta forma clínica es el resultado de la inoculación de esporas en la dermis. La mucormicosis cutánea, por lo general, se asocia a traumas o heridas. La puerta de entrada puede parecer insignificante (como zona de inserción de catéter endovenoso, sitio de inyección de insulina, uso de cinta adhesiva o sondas nasales o nasogástricas); y puede estar asociada con heridas traumáticas, apósitos, esquirlas, quemaduras o herida quirúrgica. Afecta la piel aunque la diseminación o el compromiso de tejidos profundos son complicaciones poco frecuentes en pacientes con mucormicosis cutánea. En general, esta se presenta como lesión única, dolorosa, con una zona indurada que evoluciona a lesión tipo ectima gangrenoso.^{20, 21}

5. Enfermedad diseminada

Ocurre en pacientes inmunocomprometidos generalmente con enfermedades oncohematológicas y, ocasionalmente, en grandes quemados. Cualquier órgano puede ser afectado. Los más frecuentes son piel, pulmón y senos paranasales.²

6. Otras formas clínicas reportadas

Compromiso renal, compromiso del SNC aislado, endocarditis infecciosa, miocarditis, meningitis, endoftalmitis, cistitis, peritonitis, osteomielitis, artritis, entre otras.

IV. Métodos diagnósticos

El diagnóstico de esta patología requiere de una actitud proactiva del equipo de salud: hay que pensar en la posibilidad de la enfermedad y realizar todos los procedimientos necesarios para arribar al diagnóstico. Esto significa que cuando el otorrinolaringólogo, el clínico, el hematólogo, el dermatólogo, el cirujano o el infectólogo tienen la sospecha clínica, se debe consensuar la mejor metodología para que el microbiólogo pueda hacer el diagnóstico.

El diagnóstico presuntivo clínico¹² se evaluará de acuerdo con la predisposición asociada al cuadro clínico: en el diabético insulino dependiente con cetoacidosis y lesiones necróticas en paladar o sinusitis de rápida progresión con invasión de la órbita; en el paciente sin inmunocompromiso con lesiones cutáneas traumáticas con necrosis cutáneas; en cualquier paciente, inmunocomprometido o no, con lesión necrótica en piel luego del uso de cinta adhesiva o sondas nasales o nasogástricas; en los pacientes inmunocomprometidos, especialmente neutropénicos o con tratamiento con glucocorticoides, que desarrollen lesiones pulmonares nodulares que rápidamente se caviten o que presenten signo del halo invertido, impactos cerebrales, abscesos hepáticos o dolor abdominal con perforación gástrica o intestinal;²² y, aunque con menor frecuencia, en pacientes operados de ligamentos

cruzados de rodilla, cuando no esté bien controlada la esterilización del material de implante.

Si bien la forma más usual de la patología es la presentación hiperaguda, no se debe excluir el diagnóstico cuando la presentación tenga un curso subagudo de un par de meses.

Diagnóstico radiológico

La radiología es el método complementario que permite evidenciar la afección en las formas sinusales y pulmonares, y determinar la extensión y el compromiso óseo. En los pacientes neutropénicos, la tomografía computarizada de alta resolución es un método importante para el diagnóstico temprano de las lesiones pulmonares. Un signo característico es el halo reverso o invertido, que se presenta en más del 90% de los casos en estadios tempranos, y que desaparece posteriormente alrededor de los 15 días.²³ La imagen radiológica posee un área de opacidad central en vidrio esmerilado, rodeada por una zona de consolidación con forma de semiluna, que abarca más de 3 cuartas partes de un círculo o forma un anillo completo. La opacidad central corresponde a la inflamación de los septos alveolares y detritus celulares y, la consolidación periférica, a la neumonía organizada dentro de los conductos alveolares.

Diagnóstico micológico

La muestra podrá ser bajo forma clínica rinocraneofacial, moco nasal, lesión necrótica de paladar, costra necrótica de la mucosa nasal.

En la mucormicosis cutánea será la escarificación de la lesión necrótica. Todas estas muestras se pueden tomar en la cama del paciente o en el laboratorio, y permiten repetir varias muestras.

Si no se dispone de material, la muestra se tomará por biopsia quirúrgica, lavado bronquioalveolar (BAL) o punción dirigida por ecografía de una lesión hepática. Se recomienda que el microbiólogo se encuentre en el mismo ámbito en el que se realiza el procedimiento, ya que el material puede ser tan escaso que podría deteriorarse en el traslado. La observación de una

única gota de un material de punción puede ser lo que permita el diagnóstico.

El material obtenido por escarificación, por punción o biopsia se puede observar montado con solución fisiológica, agua destilada o HOK 20-40% o con calcoflúor (en este último caso será observado con microscopio de fluorescencia).

Se observarán filamentos anfractuados, de 5-15 μm de ancho, con áreas dilatadas y otras colapsadas, cenocíticos, aunque puede observarse algún tabique. Si se ven filamentos ramificados, la ramificación será en un ángulo de 90° y no en 45° como la que se visualiza en el género *Aspergillus*. Se requiere de un observador avezado para no confundir los filamentos de un hongo del orden mucorales con fibrina, pseudomicelios o en, el caso de material cerebral, con axones. La ausencia de discriminación entre el filamento de un hongo del orden mucorales y un filamento tabicado de *Aspergillus*, *Fusarium*, *Pseudallescheria*, etc., que pueden ocasionar cuadros clínicos similares, tiene importancia terapéutica, especialmente si se decide por un antifúngico dirigido a alguno de ellos, por ejemplo, voriconazol, inactivo frente a hongos del orden mucorales.

Si el material es una biopsia, se recordará que no se debe morterear, ya que se destruyen los elementos fúngicos. Se debe realizar improntas y cortar el material en pequeños trozos para su siembra.

Se realizará la siembra en medios habituales sin cicloheximida: agar Sabouraud glucosado, agar Sabouraud miel, agar lactrimel, etc., y se incubará a 28° y 37° .

Después de dos a tres días de incubación, se observará el crecimiento de un hongo inicialmente blanco que llena rápidamente la placa o el tubo de cultivo.

La disociación con lactofenol permitirá la identificación de la pertenencia a los mucorales. El arribo al género y la especie requerirá de mayor tiempo y, en muchas oportunidades, la derivación de la cepa a un centro micológico de referencia para su identificación final. La identificación requerirá de la observación de filamentos cenocíticos, y se relacionará con la presencia

de esporangios y las características de cada especie: rizoides, apófisis, columelas, esporangiolos, etc.²⁴ Podrá ser identificado como *Rhizopus*, *Rhizomucor*, *Mucor*, *Lichtheimia* (*Absidia*), *Cunninghamella*, *Mortierella*, *Sincephlastrum*, *Apophysomyces*, etc.

Es importante que el diagnóstico inicial permita presumir que el aislamiento corresponde a un *Rhizopus* por la presencia de rizoides en oposición al esporóforo que lleva el esporangio, ya que este es el más frecuentemente reportado y puede ser resistente al posaconazol. Si se trata de un *Mucor*, que no presenta rizoides y es el segundo en frecuencia, se lo reporta como sensible al posaconazol. La presencia de esporangiolos (esporos individualmente contenidos dentro de una vesícula) podría corresponder a *Cunninghamella*, resistente a la anfotericina B, o a la presencia de un esporóforo largo que finaliza con una dilatación semejante a una copa de *champagne* alargada y que permite la presunción de un *Apophysomyces* más vinculado a las mucormicosis por inoculación de los países tropicales como India o México.

Más de 50% de los cultivos son negativos.²⁵

Anatomía patológica

El material que ingrese al estudio histológico puede ser observado con HE, Grocott o PAS. Es importante la observación de la angioinvasión, así como recordar que, en muchas oportunidades, el patólogo solamente podrá informar de filamentos fúngicos y no siempre podrá discriminar entre un filamento cenocítico y uno tabicado.

Diagnóstico molecular

La PCR cuantitativa podría permitir el diagnóstico precoz de los pacientes con sospecha de mucormicosis, mediante la detección en suero de la fracción ribozomal de rDNA 18S de las especies de *Mucor/Rhizopus*, *Lichtheimia* y *Rhizomucor*.²⁶

En los cultivos por secuenciación de los ITS del RNA ribosomal, se puede arribar rápidamente a la identificación de la especie.²⁵

Es probable que en los próximos años esto se consiga aún más rápidamente por estudios con espectrometría de masa.^{27, 28}

Cuando el cultivo no está disponible el diagnóstico puede ser realizado por secuenciación del material genético presente en la muestra.²⁴ Todas estas metodologías, de identificación molecular en los cultivos y, especialmente, de proteína C reactiva (PCR) cuantitativa en las muestras de tejido, tendrán un enorme valor, acelerarán los tiempos diagnósticos y darán especificidad al diagnóstico, aunque están aún en investigación y no están disponibles comercialmente para el diagnóstico asistencial de rutina.^{25, 29}

V. Tratamiento

El tratamiento de la mucormicosis considera tres puntos fundamentales, que son:

- la eliminación de factores predisponentes, tales como hiperglicemia, acidosis metabólica, neutropenia, uso de drogas inmunosupresoras, uso de deferoxamina;
- el debridamiento quirúrgico de los tejidos comprometidos;
- la terapia antifúngica.

La droga de elección en el tratamiento de la mucormicosis es la anfotericina B. En lo posible, se aconseja utilizar una formulación lipídica de la anfotericina B, como anfotericina liposomal o anfotericina B complejo lipídico, para conseguir mayores concentraciones con menos nefrotoxicidad. La dosis recomendada es de 5 mg/kg de peso día. Si no se dispone de formulación de anfotericina B lipídica, se deberá utilizar anfotericina deoxicolato: la dosis recomendada es de hasta 1,5 mg/kg de peso día, y el problema principal es la nefrotoxicidad. La duración de la terapia dependerá del cuadro clínico y de la evolución. El tratamiento puede durar varios meses.^{15, 30, 31}

Posaconazol fue aprobado por la FDA (*Food and Drug Administration*, 'Administración de Medicamentos y Alimentos') en 2014 para uso endovenoso. Se administra una dosis de carga de

300 mg por vía endovenosa cada doce horas el primer día y, luego, se continúa con 300 mg cada 24 horas (dosis de mantención).³²

Una vez que se obtiene buena respuesta clínica a la anfotericina B lipídica o deoxicolato, se puede desescalar a posaconazol oral. Actualmente se dispone en algunos países latinoamericanos de posaconazol suspensión oral. La dosis recomendada es de 400 mg vía oral cada doce horas. Posaconazol suspensión oral demostró eficacia clínica en un estudio de clínico realizado en pacientes con mucormicosis que no tuvieron respuesta al tratamiento inicial o que no habían tolerado la terapia convencional. El 60% de los pacientes respondieron en forma completa o parcial a este tratamiento.³³

En algunos países ya se dispone de posaconazol en tabletas de liberación retardada que debe administrarse en dosis de 300 mg cada doce horas el primer día (dosis de ataque) para luego continuar con 300 mg cada 24 horas.

Recientemente la FDA ha autorizado una nueva droga para el tratamiento de la mucormicosis invasora: isavuconazonium sulfato, que es una prodroga de isovuconazol, un azol activo in vitro. El medicamento se presenta en cápsulas de 186 mg de isavuconazonium sulfato (equivalente a 100 mg de isavuconazol) y polvo liofilizado para inyección intravenosa de 372 mg de isavuconazonium sulfato (equivalente a 200 mg de isovuconazol). Las dosis vía intravenosa y vía oral recomendadas son:

Dosis de carga: 372 mg (equivalente de 200 mg) cada ocho horas por seis dosis (48 horas) par luego continuar con dosis de mantención de 372 mg por una vez al día.

Importancia del manejo quirúrgico

El desbridamiento quirúrgico de las lesiones en piel y en senos paranasales es crucial y no debe ser demorado debido a la naturaleza de la infección.¹⁵ El procedimiento debe ser repetido las veces necesarias. Se debe también enuclear ojos, reseca hueso para evitar la diseminación y facilitar la llegada de los antifúngicos al sitio de la infección, si es necesario.^{1, 6}

La decisión acerca de la extensión de la intervención quirúrgica se basará en estudios de imágenes previos y durante la cirugía, cuando se hayan determinado los márgenes del desbridamiento. La resección quirúrgica agresiva e inmediata junto con el tratamiento antifúngico apropiado han mejorado la evolución de la infección.

Posteriormente, se requerirán múltiples cirugías reconstructivas para mejorar el aspecto de los pacientes y recuperar la función de los tejidos resecaos.

En caso de infección pulmonar, se deberá reseca aquellas lesiones que no se logren curar con terapia médica.

Pronóstico

La mucormicosis es una infección grave que está asociada a una alta mortalidad. Roden y otros autores analizaron a 929 pacientes con mucormicosis, de los cuales 504 fallecieron. Con compromiso sinusal, la mortalidad fue de 46% (forma rinocerebral: 62% vs. solo sinusitis: 26%); pulmonar: 76%; cutáneo: 31%; cerebral: 79%; gastrointestinal: 85%; diseminada: 100%.²

Duración del tratamiento

Depende del tipo de infección, de su severidad y del estado inmunocompetente o no del huésped.

TABLA 1. Recomendaciones para el manejo de la mucormicosis

| | |
|----------------------|---|
| Antifúngicos | <p>Terapia de elección: anfotericina B formulaciones lipídicas</p> <p>Terapia de desescalamiento: posaconazol</p> |
| Inmunoterapia | Factores estimulantes del crecimiento de colonias (G-CSF o GM-CSF) en neutropénicos |
| Cirugía | Desbridamiento de tejido necrótico |

Bibliografía

1. Spellberg B, Edwards J Jr, Ibrahim A. Novel perspectives on mucormycosis: pathophysiology, presentation, and management. *Clin Microbiol Rev.* (2005). 18: 556-69.
2. Roden MM, Zaoutis TE, Buchanan WL, et al. Epidemiology and outcome of zygomycosis: a review of 929 reported cases. *Clin Infect Dis.* (2005). 41: 634-53.
3. Kontoyiannis DP, Lionakis MS, Lewis RE, et al. Zygomycosis in a tertiary-care cancer center in the era of Aspergillus-active antifungal therapy: a case-control observational study of 27 recent cases. *J Infect Dis.* (2005). 191: 1350-60.
4. Siwek GT, Dodgson KJ, Magalhaes-Silverman M, et al. Invasive zygomycosis in haematopoietic stem cell transplant recipients receiving voriconazole prophylaxis. *Clin Infect Dis.* (2004). 39: 584-7.
5. González CE, Rinaldi MG, Sugar AM. Zygomycosis. *Infect Dis Clin North Am.* (2002). 16: 895-914.
6. Makino A, Carbó L, Muscolo L. Osteomielitis micótica luego de la reconstrucción del LCA. *Revista Argentina de Artroscopia.* (2008). 15 (1): 41.
7. Neblett Fanfair R, Benedict K, Bos J, et al. Necrotizing cutaneous mucormycosis after a tornado in Joplin, Missouri, in 2011. *N Engl J Med.* (2012). 367: 2214-25.
8. Denning D. Global burden of human fungal diseases and their underlying diseases. Recuperado 18, agosto. (2014). Disponible en: <http://www.gaffi.org/wp-content/uploads/Denning-Global-burden-IUMS-Montreal-JB1.pdf>
9. Bouza E, Muñoz P, Guinea J. Mucormycosis: an emerging disease? *Clin Microbiol Infect.* (2006). 12: 7-23.

10. Tobon AM, Arango M, Fernández D, Restrepo A. Mucormycosis (zygomycosis) in a heart-kidney transplant recipient: recovery after posaconazole therapy. *Clin Infect Dis* (2003). 36: 1488-1491.
11. Passos XS, Sales WS, Maciel PJ, Costa CR, Ferreira DM, Silva MD. Nosocomial invasive infection caused by *Cunninghamella bertholletiae*: case report. *Mycopathologia*. (2006). 161: 33-35.
12. Tiraboschi I, Bravo M, Fernández N. Mucormycosis. Una micosis emergente. *Medicina*. Buenos Aires. (2012). 72: 23-27.
13. Antoniadou A. Outbreaks of zygomycosis in hospitals. *Clin Microbiol Infect*. (2009). 15 Suppl 5: S559.
14. Kontoyiannis DP, Lewis RE. Agents of mucormycosis and related species. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. *Principles and Practice of Infectious Diseases* (6th ed), Vol 2. Philadelphia, PA: Elsevier Churchill Livingstone. (2005). p. 2973.
15. Kontoyiannis D, Russell E, Lewis. How I treat mucormycosis. *Blood*. (2011). 118 (5): 1216-1224
16. Mc Nulty JS. Rhinocerebral mucormycosis: predisposing factors. *Laryngoscope*. (1982). 92: 1140.
17. Ismail MH, Hodkinson HJ, Setzen G, et al. Gastric mucormycosis. *Trop Gastroenterol*. (1990). 11: 103.
18. Agha FP, Lee HH, Boland CR, et al. Mucormycoma of the colon; early diagnosis and successful management. *AJR Am J Roentgenol*. (1985). 145: 739.
19. Cheng VC, Chan JF, et al. Outbreak of intestinal infection due to *Rhizopus microsporus*. *J Clin Microbiol*. (2009). 47: 2834.
20. JF Adam RD, Hunter G, Di Tomasso J., Comerci G Mucormycosis: emerging prominence of cutaneous infections. *Clin Infect Dis*. (1994). 19: 67.

21. Cocanour CS, Miller-Crotchett P, Reed RL, et al. Mucormycosis in trauma patient. *J Trauma*. (1992). 32: 12.
22. García-Hermoso D, Alanio A, Lortholary O et al. Agents of systemic and subcutaneous mucormycosis and entomophthoromycosis. In: Jorgensen J, Pfaller M, Carroll K et al., (eds). *Manual of Clinical Microbiology*. 11th ed. Washington: ASM Press. (2015). 2087–108.
23. Mitre M, Mitre R, Atkinson D, Adurty R, Nathan G, Veynovich B. Invasive Gastric Mucormycosis. *Gastroenterol Hepatol*. (2005). 1 (2): 128-30.
24. Kwon-Chung K. Taxonomy of Fungy Causing Mucormycosis and Entomophthoramycosis (zygomycosis) and Nomenclatura of the Disease: Molecular Mycology Perspectives. *Clin Infect Dis*. (2012). 54 Suppl. 1: 58-15.
25. Millon L, Herbrecht R, Grenouillet F et al. Early diagnosis and monitoring of mucormycosis by detection of circulating DNA in serum: retrospective analysis of 44 cases collected through the French Surveillance Network of Invasive Fungal Infections (RESSIF). *Clin Microbiol Infect*. (2015).
26. Walsh T, Gameletsou M, McGinnis M, Haydenn R, Kontoyiannis D. Early Clinical and Laboratory Diagnosis of Invasive Pulmonary, Extrapulmonary and Disseminated Mucormycosis (zygomycosis). *Clin Infect Dis*. (2012). 54 Suppl. 1: S55-60.
27. Cavrini F, Stanzani M, Liguori G, Sambri V. Identification of an invasive infection of *R.oryzae* in an haematological patient using a molecular technique. *Mycoses*. (2010). 53: 269-71.
28. Bader O. MALDI-TOF-MS based species identification and typing approaches in medical mycology. *Proteomics*. (2013). 13(5): 288-99.
29. Schrodli W, Haydel T, Schwartze V, Hoffmann K, Grosse-Herrenthey A, Walther G, et al. Direct analysis and identification of pathogenic *Lichtheimia* species by

- matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight analyzer-mediated mass spectrometry. *J Clin Microbiol.* (2012). 50 (2): 419-27.
30. Buitrago M, Aguado J, Ballén A, Bernal-Martínez L, Prieto M, García-Reyne A, et al. Efficacy of DNA amplification in tissue biopsy to improve the detection of invasive fungal disease. *Clin Microbiol Infect.* (2013). 19 (6): E271-7.
 31. Mc Carthy M, Rosengart A, Schuetz AN, et al. Mold infections of the central nervous system. *N Engl J Med.* (2014). 371: 150.
 32. Kontoyiannis DP, Lewis RE. How I treat mucormycosis. *Blood.* (2011). 118: 1216.
 33. Noxafil (posaconazole). Highlights of prescribing information. Disponible en: https://www.merck.com/product/usa/pi_circulars/n/noxafil/noxafil_pi.pdf (Accesed on March 18, 2014)
 34. Van Burik JA, Hare RS, Solomon HF, et al. Posaconazole is effective as salvatage therapy in zygomycosis: a retrospective summary of 91 cases. *Clin Infect Dis.* (2006). 42: e61.



FUSARIOSIS

Javier Afeltra

Médico Micólogo
Unidad de Parasitología, Hospital J.M. Ramos Mejía
Buenos Aires, Argentina

Juan Pablo Caeiro

Médico Infectólogo
Hospital Privado,
Córdoba, Argentina

I. Introducción

El género *Fusarium* corresponde a hongos filamentosos ramificados tabicados hialinos que se encuentran en el suelo y pueden ser fitopatógenos. En el ser humano, producen un amplio espectro de enfermedades, incluidas las micotoxicosis, infecciones localizadas, afecciones invasoras o diseminadas.^{1, 2}

La patología que produce está agrupada dentro de las hialohifomicosis, junto a las que generan hongos como *Acremonium spp.*, *Scedosporium spp.*, *Aspergillus spp.*, *Paecilomyces spp.*, *Penicillium spp.*, entre otros.^{1, 2}

II. Fisiopatología y epidemiología

El género *Fusarium* posee varios factores de virulencia: la producción de micotoxinas y tricotexenos que pueden suprimir la respuesta inmune adaptativa humoral y celular; capacidad de unión a biomateriales como lentes de contacto y catéteres; aptitud para invadir tejidos mediante la producción de proteasas, elastasas y colagenasas.¹

A pesar de poseer todos estos factores de virulencia, necesita compromiso inmunológico del huésped para producir invasión e

infección diseminada. La inmunidad innata, fagocitosis con lisis de conidias y fragmentos de hifas, es el principal mecanismo de control de este patógeno oportunista.^{3, 5}

Las especies pertenecientes a este género se encuentran en la naturaleza, en el suelo, en el aire y en los vegetales. Si bien es más frecuente la posibilidad de aislarlas en zonas tropicales, están ampliamente distribuidas en variadas zonas geográficas, desde el ártico hasta desiertos.¹

Sus propágulos se diseminan por el aire y también a través del agua, dispersándose con las lluvias. Son capaces de contaminar el agua y son agentes causales de queratitis fúngica.

En pacientes inmunocomprometidos, *Fusarium* produce enfermedad invasora diseminada y, después de *Aspergillus*, es el segundo hongo filamentoso productor de infección fúngica invasora.^{1, 4, 6}

Los principales factores de riesgo de infección son los siguientes: enfermedades oncohematológicas y sus tratamientos; trasplante de células progenitoras hematopoyéticas y de órganos sólidos; la neutropenia prolongada; el uso de altas dosis de esteroides; la enfermedad injerto contra hospedero; la linfopenia; y el uso de inmunosupresores. La incidencia de esta afección diseminada varía según el grupo de riesgo.^{1, 4, 6}

III. Formas clínicas

La fusariosis se puede presentar de forma localizada o diseminada y es capaz de afectar cualquier órgano. Entre las manifestaciones clínicas más importantes se incluyen:

1. **Queratitis:** produce daño en la córnea a partir de traumatismos locales o por implantación traumática a partir de lentes de contacto contaminadas;
2. **Endoftalmitis:** en general, se observa como evolución natural de una queratitis y, con menor frecuencia, luego de una intervención quirúrgica;

3. **Onicomycosis:** es causante de onicomycosis por no dermatofíticos. Afecta principalmente las uñas de los pies, produciendo onicomycosis proximal subungueal, onicomycosis blanco superficial y onicomycosis distal subungueal. La onicomycosis por *Fusarium* constituye la puerta de entrada para la infección diseminada en inmunocomprometidos.
4. **Infección cutánea:** en pacientes inmunocompetentes, suele provocar lesiones únicas, localizadas, debidas a implantación traumática. Afecta a la piel, pero puede extenderse a planos profundos y hueso por contigüidad. Produce nódulos, úlceras, paniculitis y micetomas de granos blancos. En pacientes inmunocomprometidos, las lesiones son múltiples, pueden ser dolorosas y a veces de tipo ectima gangrenoso, y son consecuencia de la diseminación hematógena;
5. **Enfermedad diseminada:** ocurre en pacientes inmunocomprometidos, generalmente, con enfermedades oncohematológicas y, ocasionalmente, en grandes quemados. Cualquier órgano puede ser afectado, los más frecuentes son piel, pulmón y senos paranasales;
6. Otras formas clínicas reportadas son la peritonitis en pacientes con diálisis peritoneal, fungemia relacionada con catéteres, artritis, otitis y abscesos cerebrales.

IV. Métodos diagnósticos

Los métodos directos, los que ponen en evidencia al agente causal, son los de elección para el diagnóstico microbiológico de las distintas formas clínicas de fusariosis.

Las muestras más frecuentemente utilizadas incluyen el raspado de las lesiones cutáneas y ungueales, biopsias de piel, hemocultivos (AI). Se pueden utilizar también muestras obtenidas de lesiones cerradas, punción de senos paranasales, materiales respiratorios y lavado broncoalveolar. La posibilidad de obtención de estas muestras dependerá del estado clínico del paciente,

la presencia o ausencia de plaquetopenia, que condiciona las muestras obtenidas por punción. De cualquier manera, incluso en hospederos neutropénicos de alto riesgo, la obtención de muestras de hemocultivos micológicos es fundamental para poder aislar y diagnosticar esta afección.^{1, 2, 7}

La observación de un micelio ramificado y tabicado en el examen microscópico directo, en fresco o con tinción de blanco calcoflúor en la histopatología, es similar a la de otras hialohifomicosis. Posteriormente, el cultivo permite la identificación del agente.^{1, 2, 7}

En pacientes inmunocomprometidos de alto riesgo, es fundamental descartar la presencia de onicomicosis producida por *Fusarium* antes de la aparición de neutropenia. Durante el periodo de neutropenia, los hemocultivos con desarrollo fúngico deben considerarse relevantes y jerarquizarse.

El género *Fusarium* puede tener galactomananos en sus envolturas y, además, excretarlos en forma activa. Por ello, la determinación de galactomananos en suero puede ocasionar reacciones positivas en la fusariosis diseminada. La presencia de galactomananos en muestras respiratorias no está adecuadamente estudiada por el momento.⁸

V. Tratamiento

Antifúngicos disponibles y dosis

Voriconazol IV: dosis de carga, 6mg/kg cada doce horas en las primeras 24 horas. Mantenimiento, 4mg/kg cada doce horas. Oral, 200 mg cada 12 horas.

Anfotericina B formulaciones lipídicas: anfotericinaliposomal 3-5 mg/kg/día; anfotericina complejo lipídico, 5mg/kg/día.

Posaconazol: 200 mg cuatro veces al día.

Tratamiento inicial recomendado

Debido a la baja frecuencia de la infección, no existen estudios comparativos randomizados para evaluar el tratamiento de

fusariosis. La evidencia surge de casos reportados y estudios observacionales. Las drogas más efectivas son voriconazol, formulaciones lipídicas de anfotericina B y posaconazol. Es recomendable lograr la reconstitución inmunológica y, como tratamiento, se recomienda voriconazol (A-II) o anfotericina B lipídica (B-II).⁹ El posaconazol es reservado para terapia de rescate (A-II).

La infección localizada se beneficia de desbridamiento local del área y terapia antimicótica sistémica.

Situaciones especiales

Queratitis

El tratamiento de la queratitis por *Fusarium* es dificultoso por la poca penetración de antimicóticos a la córnea y por la posible pérdida de la visión. La droga local más usada es natamicina, que se administra cada hora durante el día y cada dos horas por la noche.¹⁰ Algunos expertos recomiendan combinarlo con terapia sistémica. Probablemente una terapia multimodal sea lo más apropiado.¹¹

Endoftalmitis

La endoftalmitis fúngica puede ser exógena o endógena por diseminación hematógena. La terapia consiste en cirugía con remoción de cualquier cuerpo extraño y voriconazol tópico y sistémico.¹²

Onicomycosis

La terapia de la onicomycosis por *Fusarium* es complicada por la escasa respuesta y por la asociación frecuente a enfermedad sistémica.⁴ Para pacientes inmunocomprometidos, se recomienda voriconazol por varios meses.

Infección cutánea

Las lesiones cutáneas suponen riesgo de enfermedad invasiva en huéspedes inmunocomprometidos.¹³ El tratamiento es local.

Cuando la infección cutánea es manifestación de enfermedad invasiva, se debe tratar como infección diseminada.² Una serie de casos recientes sugiere que la terapia combinada de antifúngicos y desbridamiento puede ser necesaria.¹⁴

Enfermedad diseminada

Un estudio reciente de 65 casos de fusariosis invasiva utilizó voriconazol, posaconazol o formulaciones de anfotericina B como monoterapias y en combinaciones, con una supervivencia de 44%.^{15,9} En el estudio más grande de fusariosis invasiva, sobre 233 casos, voriconazol y formulaciones lipídicas de anfotericina demostraron ser superiores a anfotericina B deoxicolato. Los factores de mal pronóstico identificados fueron neutropenia prolongada y uso de esteroides.

Es recomendable retirar el catéter central.

Duración del tratamiento

Depende del tipo de infección, su severidad y el estado inmunocompetente del huésped.¹⁶

Profilaxis

Un estudio reciente demostró que el uso de profilaxis antihongo puede disminuir las infecciones por fusarium en pacientes severamente inmunosuprimidos y evidencia de hongos en cultivos de uñas o pies.¹⁷

TABLA 1. Recomendaciones para el manejo de fusariosis diseminada

| | |
|----------------------|--|
| Antifúngicos | Voriconazol, anfotericina B formulaciones lipídicas. |
| Inmunoterapia | Factores estimulantes del crecimiento de colonias (G-CSF o GM-CSF) |
| Cirugía | Desbridamiento de tejido necrótico. |
| Catéteres | Retirar catéteres si hay fungemia aislada. |

Bibliografía

1. Dignani MC, Anaissie E. Human fusariosis. Clin Microbiol Infect [Internet]. (2004). Mar [cited 2014 Oct 17]; 10 Suppl 1: S67-75.
2. Nucci M, Anaissie E. Fusarium infections in immunocompromised patients. Clin Microbiol Rev [Internet]. (2007). Oct [cited 2014 Oct 16]. 20 (4): 695-704.
3. Marr KA, Carter RA, Crippa F, Wald A, Corey L. Epidemiology and outcome of mould infections in hematopoietic stem cell transplant recipients. Clin Infect Dis [Internet]. (2002). Apr 1 [cited 2014 Oct 17]. 34 (7): 909-17.
4. Nucci M, Varon AG, Garnica M, Akiti T, Barreiros G, Trope BM, et al. Increased incidence of invasive fusariosis with cutaneous portal of entry, Brazil. Emerg Infect Dis [Internet]. (2013). Oct [cited 2014 Oct 17]. 19 (10): 1567-72.
5. Pagano L, Akova M, Dimopoulos G, Herbrecht R, Drgona L, Blijlevens N. Risk assessment and prognostic factors for mould-related diseases in immunocompromised patients. J Antimicrob Chemother [Internet]. (2011). Jan [cited 2014 Oct 16]. 66 Suppl 1: S5-14.
6. Nucci M, Marr KA, Queiroz-Telles F, Martins CA, Trabasso P, Costa S, et al. Fusarium infection in hematopoietic stem cell transplant recipients. Clin Infect Dis [Internet]. (2004). May 1 [cited 2014 Oct 17]. 38 (9): 1237-42.
7. Ruhnke M, Böhme A, Buchheidt D, Cornely O, Donhuijsen K, Einsele H, et al. Diagnosis of invasive fungal infections in hematology and oncology-guidelines from the Infectious Diseases Working Party in Haematology and Oncology of the German Society for Haematology and Oncology (AGIHO). Ann Oncol [Internet]. (2012). Apr [cited 2014 Oct 17]. 23 (4): 823-33.

8. Tortorano AM, Esposto MC, Prigitano A, Grancini A, Ossi C, Cavanna C, et al. Cross-reactivity of *Fusarium* spp. in the Aspergillus Galactomannan enzyme-linked immunosorbent assay. *J Clin Microbiol* [Internet]. (2012). Mar [cited 2014 Oct 17]. 50 (3): 1051-3.
9. Tortorano AM, Richardson M, Roilides E, van Diepeningen A, Caira M, Muñoz P, et al. ESCMID and ECMM joint guidelines on diagnosis and management of hyalohyphomycosis: *Fusarium* spp., *Scedosporium* spp. and others. *Clin Microbiol Infect* [Internet]. (2014). Apr [cited 2014 Oct 17]. 20 Suppl 3: S27-46.
10. Kalavathy CM, Parmar P, Kaliamurthy J, Philip VR, Ramalingam MDK, Jesudasan CAN, et al. Comparison of topical itraconazole 1% with topical natamycin 5% for the treatment of filamentous fungal keratitis. *Cornea* [Internet]. (2005). May [cited 2014 Oct 17]. 24 (4): 449-52.
11. Ansari Z, Miller D, Galor A. Current Thoughts in Fungal Keratitis: Diagnosis and Treatment. *Curr Fungal Infect Rep* [Internet]. (2013). Sep 1 [cited 2014 Oct 17]. 7 (3): 209-18.
12. Troke P, Obenga G, Gaujoux T, Goldschmidt P, Bienvenu A-L, Cornet M, et al. The efficacy of voriconazole in 24 ocular *Fusarium* infections. *Infection* [Internet]. (2013). Feb [cited 2014 Oct 17]. 41 (1): 15-20.
13. Varon AG, Nouer SA, Barreiros G, Trope BM, Magalhães F, Akiti T, et al. Superficial skin lesions positive for *Fusarium* are associated with subsequent development of invasive fusariosis. *J Infect* [Internet]. (2014). Jan [cited 2014 Oct 17]. 68 (1): 85-9.
14. Muhammed M, Anagnostou T, Desalermos A, Kourkoumpetis TK, Carneiro HA, Glavis-Bloom J, et al. *Fusarium* infection: report of 26 cases and review of 97 cases from the literature. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. (2013). Nov [cited 2014 Oct 16]. 92 (6): 305-16.

15. Horn DL, Freifeld AG, Schuster MG, Azie NE, Franks B, Kauffman CA. Treatment and outcomes of invasive fusariosis: review of 65 cases from the PATH Alliance(®) registry. *Mycoses* [Internet]. (2014). Nov [cited 2014 Oct 17]. 57 (11): 652-8.
16. Nucci F, Nouér SA, Capone D, Anaissie E, Nucci M. Fusariosis. *Semin Respir Crit Care Med*. (2015). 36: 706–714.
17. Varon AG, Nouér SA, Barreiros G, Moritz Trope B, Akiti T, Nucci M. Antimold prophylaxis may reduce the risk of Invasive fusariosis in hematologic patients with superficial skin lesions with positive culture for *Fusarium*. *Antimicrob Agents Chemother*. (2016). Nov 21. 60 (12):7290-7294.

HISTOPLASMOSIS

Javier Afeltra

Médico Micólogo
Unidad de Parasitología, Hospital J.M. Ramos Mejía
Buenos Aires, Argentina

Raquel Ballestre

Departamento de Parasitología y Micología del Instituto de Higiene
Departamento de Laboratorio Clínico del Hospital de Clínicas
Facultad de Medicina, Universidad de la República
Montevideo, Uruguay

Lourdes Rodríguez

Médica Infectóloga
Lima Perú

Jeanette Zurita

Servicio de Microbiología y Tuberculosis
Hospital Vozandes
Quito, Ecuador

I. Epidemiología y ecología de histoplasmosis

Distribución geográfica

El *Histoplasma capsulatum* (HC) es un hongo dimorfo de distribución mundial, con zonas endémicas geográficamente limitadas de acuerdo a las condiciones ambientales locales favorables para su desarrollo. La histoplasmosis predomina en áreas tropicales, subtropicales y templadas del continente Americano. En Centro y Sudamérica, ha sido descrita en casi todos los países, excepto Chile.¹

En las zonas endémicas, la histoplasmosis representa la primera infección oportunista en pacientes con sida (50-75%) y se presenta en aproximadamente 2 a 25% en los pacientes infectados por el VIH.

Reservorio y mecanismo de transmisión

El reservorio de HC es el suelo. Crece mejor en suelos con alto contenido de nitrógeno, especialmente aquellos enriquecidos con guano de murciélago o aves. Los excrementos de las aves son una fuente de nutrientes para el desarrollo de hongos patógenos.²

El mecanismo de transmisión es por vía de inhalación. Las conidias inhaladas se transforman en levaduras a nivel pulmonar, donde los fagocitos las internalizan. La infección fúngica se disemina a través del sistema monocito-macrofágico y del retículo-endotelial por todo el organismo, incluyendo bazo, hígado, médula ósea y ganglios linfáticos. Para controlar el crecimiento intracelular, el hospedero debe desarrollar una respuesta proinflamatoria robusta, teniendo un rol fundamental en este proceso la inmunidad celular adaptativa.³

II. Factores de riesgo de histoplasmosis diseminada

Población receptiva y factores de riesgo

La histoplasmosis se presenta a cualquier edad, con mayor incidencia entre la tercera y cuarta década de la vida, probablemente por factores ocupacionales. Los niños son los

más susceptibles, tienen alta tendencia a la diseminación y, por lo tanto, mal pronóstico. Es más frecuente en hombres que en mujeres con una relación de 4:1, seguramente vinculada a lo ocupacional. La raza blanca es más susceptible hasta en un 25% en relación a las razas negra y caucásica.

Se han descrito epidemias relacionadas con antecedentes de exploración de cuevas, exposición a los refugios de aves, sitios de excavación, exposición a granjas o gallineros.⁴ Entre los grupos de mayor riesgo y relacionados con la ocupación, se encuentran mineros, arqueólogos, cuidadores de aves de corral, espeleólogos, entre otros.⁴

Los factores de riesgo en pacientes inmunocomprometidos que se asocian a mayor incidencia de la histoplasmosis son el recuento bajo de linfocitos CD4 ($<200/\text{mm}^3$), linfocitos CD8 ($<650/\text{mm}^3$), ausencia de tratamiento con antirretrovirales, historia de infección por herpes simple, ausencia de terapia sistémica antifúngica (fluconazol) y el sexo masculino.⁵

III. Formas clínicas

La histoplasmosis se puede clasificar clínicamente de acuerdo a la localización anatómica y al escenario inmunológico.⁶

1. Histoplasmosis aguda

Histoplasmosis pulmonar aguda: corresponde a la infección inicial. Más de 90% de los casos pueden pasar desapercibidos. Cuando los pacientes presentan síntomas, estos son inespecíficos, similares a los de la influenza, que se resuelven en diez días. El período de incubación es de una a tres semanas.

Reinfección aguda: se observa en áreas endémicas, en pacientes ya infectados que se exponen nuevamente. El período de incubación es más corto y se presenta como una enfermedad similar a la influenza.

Complicaciones crónicas de la histoplasmosis aguda: estas complicaciones aparecen meses o años después de la infección inicial. Se deben a un control inadecuado de la proliferación del

hongo o a fenómenos fibróticos exagerados. Son ejemplos de estas complicaciones el histoplasmosis, el granuloma mediastinal y la fibrosis mediastinal.⁷

2. Histoplasmosis pulmonar crónica

La histoplasmosis se describió históricamente en pacientes con sospecha y trata miento de tuberculosis pulmonar crónica, en quienes, posteriormente, se encontró el origen micótico de la infección. Aunque tradicionalmente se identificó en pacientes con historia de tabaquismo, enfermedad pulmonar obstructiva y compromiso cavitario, en los últimos años se han identificado grupos de pacientes con una menor frecuencia de cavitaciones.

Histoplasmosis pulmonar cavitaria: se han distinguido dos fases: una temprana, con dolor torácico, tos productiva, fiebre y debilidad de inicio súbito y de varias semanas de duración; otra tardía, con mayor frecuencia de tos productiva y hemoptisis, con menos frecuencia de dolor torácico y fiebre.⁸

Histoplasmosis pulmonar no cavitaria: estos pacientes presentan tos, pérdida de peso, fiebre y escalofríos. No se observan cavitaciones con tanta frecuencia y se encuentran imágenes radiográficas sin nódulos, con infiltrados y linfadenopatía. El cultivo suele ser negativo.⁸

3. Histoplasmosis progresiva diseminada

Los factores de riesgo identificados en los Estados Unidos incluyen una edad mayor a 54 años e inmunosupresión (pacientes con sida con recuentos de CD4 inferiores a 200 cél/ml, trasplantados y usuarios de inmunomoduladores antifactor de necrosis tumoral).

Aguda progresiva diseminada: esta forma se observa en niños, quizás como progresión de la infección pulmonar inicial, en pacientes con sida y pacientes con linfomas o inmunosupresión severa. El cuadro es de inicio súbito con fiebre, malestar, pérdida de peso, tos y diarrea. En el examen físico es frecuente la presencia hepatoesplenomegalia y, en cerca de un tercio de los pacientes, de adenopatías predominantemente cervicales. En el laboratorio

clínico es común el hallazgo de pancitopenia y, radiológicamente, de infiltrados intersticiales con adenomegalia hiliar y mediastínica. Sin tratamiento dentro del mes, la mortalidad es cercana al 100%. En Sudamérica es más frecuente el compromiso cutáneo con aparición de pápulas y nódulos.⁸

Subaguda progresiva diseminada: en esta forma clínica, el tiempo de progresión es mayor. Se presenta con fiebre y pérdida de peso. Puede comprometer diferentes órganos como aparato digestivo, glándulas suprarrenales, estructuras endovasculares y sistema nervioso central.

Crónica progresiva diseminada: se presenta en pacientes sin inmunosupresión. Habitualmente, tiene poca sintomatología con fiebre de menor intensidad y un mayor tiempo de evolución. En cerca de la mitad de los pacientes, es posible identificar una úlcera orofaríngea profunda, no dolorosa, cuyo aspecto y localización puede confundirse con carcinoma escamoso.⁸

Compromiso del sistema nervioso central: en pacientes con infección diseminada es posible identificar compromiso del sistema nervioso central. Puede confundirse con la meningitis tuberculosa y, potencialmente, con hidrocefalia.

IV. Diagnóstico de la histoplasmosis

El diagnóstico de histoplasmosis es clínico, epidemiológico y de laboratorio.⁹⁻¹¹

El laboratorio cuenta con métodos de estudios directos destinados a detectar el agente micótico o alguno de sus componentes (estudio micológico, búsqueda de antígeno circulante y PCR) y métodos de estudio indirectos que buscan la respuesta del huésped frente a la infección fúngica (serología).

1. Examen micológico

Para optimizar el adecuado procesamiento, las muestras deben ser representativas del sitio de infección, deben tomarse en condiciones asépticas (evitando la contaminación accidental o flora comensal y en contenedores estériles) y antes de instaurar el tratamiento antimicótico.⁹⁻¹¹

Examen micológico directo: la observación microscópica de las muestras puede detectar la presencia de elementos fúngicos suficientemente característicos como para diagnosticar la etiología de una infección fúngica. Dada la baja sensibilidad del examen microscópico, un resultado negativo no excluye nunca la infección y no es recomendable su práctica cuando el material clínico del que se dispone es escaso. Se realiza a través del examen microscópico de los especímenes clínicos, previa coloración con Giemsa o May Grünwald-Giemsa, que permiten observar las levaduras ovaladas, de $2 \times 4 \mu\text{m}$, con un halo claro alrededor.⁹⁻¹¹

Cultivos: el aislamiento en medios de cultivo de HC a partir de muestras clínicas se considera el patrón de oro. La identificación se basa en las características macro y microscópicas del hongo en su fase filamentosa, así como en la demostración de su dimorfismo in vitro, la prueba de exoantígenos y la utilización de sondas de ADN.¹¹

Los cultivos se realizan a partir de diferentes muestras (ganglios, médula ósea, piel, sangre, lavado broncoalveolar, expectoración, biopsias, etc.) que, sembradas en medios de cultivos habituales para hongos como *agar dextrosa Sabouraud* simple, o con el agregado de cloranfenicol y cicloheximida, se cultivan a 28°C , para permitir el crecimiento de la fase micelial de HC.

La siembra en medios de cultivos enriquecidos como de *agar sangre* o *agar cerebro-corazón*, a 37°C , permite confirmar la identificación del hongo al aislar la fase levaduriforme.¹¹

Debe tenerse presente que HC es de crecimiento lento, por ello, los cultivos deben incubarse por un mínimo de cuatro o seis semanas antes de considerarlos negativos aunque, cuando se sospecha una histoplasmosis, la incubación puede alargarse hasta doce semanas.¹¹

El aislamiento de un hongo patógeno primario como HC en cualquier tipo de muestra tiene siempre valor diagnóstico.

Los cultivos presentan una elevada sensibilidad diagnóstica en los casos de histoplasmosis diseminada, histoplasmosis pulmonar cavitaria crónica y de la enfermedad pulmonar aguda (70-90%); en otras formas clínicas de histoplasmosis, los cultivos frecuentemente son negativos.¹¹

Los sistemas de lisis-centrifugación han demostrado mayor sensibilidad diagnóstica que los sistemas de hemocultivos convencionales, para el aislamiento de HC a partir de sangre (A-II).¹² También los sistemas automatizados tipo BACTEC se consideran altamente eficientes, aunque de costos elevados.¹³

2. Histopatología

La observación de levaduras ovaladas pequeñas e intracelulares orienta el diagnóstico de histoplasmosis, si bien otros organismos pueden presentar una morfología similar a la de HC en los tejidos (*Leishmania* spp., *Candida glabrata*). Las coloraciones de uso habitual son hematoxilina y eosina (para la observación del proceso inflamatorio) y coloraciones con plata metenamina o ácido periódico para poner en evidencia los elementos fúngicos.¹⁴

3. Pruebas para detección de antígeno circulante

La detección de antígeno polisacárido de HC circulante en suero y orina fue desarrollada inicialmente como radioinmunoensayo y enzimoimmunoanálisis (EIA).

Un EIA policlonal de tercera generación permite la detección cuantitativa de antígeno polisacárido de HC con una sensibilidad de 95-100% en orina y de 70-98% en suero. Actualmente, se encuentran en fase de aprobación en varios países de latinoamérica, tanto la prueba de ELISA como la detección de antígenos por flujo lateral.¹⁵

Se han observado falsos positivos con la detección de antígeno de *Aspergillus* spp. y *Platelia Aspergillus* EIA (BioRad) en el suero, de 50 a 70% de los pacientes con histoplasmosis confirmada (B-III).¹⁶ Esta reacción cruzada puede ser de interés en aquellos países que no cuentan con EIA para la detección de antígeno de HC, teniendo presente el contexto clínico y epidemiológico.

4. Los ensayos de PCR

Los métodos moleculares para el diagnóstico de histoplasmosis han sido reportados por varios laboratorios comerciales, con una precisión variable. Recientemente, se comenzaron a desarrollar técnicas utilizando diferentes variantes de la técnica de PCR.¹⁷
¹⁸ Estos ensayos podrían ayudar con una identificación rápida a

partir de las muestras biológicas infectadas o de la fase filamentosa aislada en los cultivos.^{17, 18} Sin embargo, cabe destacar que el papel de la PCR para el diagnóstico de la histoplasmosis sigue siendo incierto (C-III).

5. Pruebas para detección de anticuerpos

La detección de anticuerpos circulantes tiene un papel importante en el diagnóstico de varias formas de histoplasmosis. La sensibilidad en los pacientes inmunocompetentes es de 90% y en los pacientes inmunodeprimidos con VIH es de 50 a 70%.¹⁰

La detección de anticuerpos circulantes es más útil en las formas crónicas de histoplasmosis y en la forma pulmonar aguda. La aparición de anticuerpos circulantes puede evidenciarse después de dos a seis semanas de la infección.

El ensayo de inmunodifusión tiene una sensibilidad de alrededor de 80% (A-II) y tiene mayor especificidad que los ensayos de fijación de complemento. Existen reportes que avalan mayor sensibilidad con ensayos de contrainmunolectroforesis para la detección de anticuerpos precipitantes, sin embargo, esta técnica no ha sido comercializada y la inmunodifusión estándar es el único ensayo disponible en América Latina.¹⁹ En la meningitis crónica, la presencia de anticuerpos en LCR permite hacer el diagnóstico de meningitis por *Histoplasma*, incluso cuando el cultivo de LCR es negativo (B-II).¹¹

V. Drogas disponibles y tratamiento

1. Drogas disponibles para el tratamiento de la histoplasmosis diseminada

Los agentes antifúngicos que han probado ser efectivos para el tratamiento de histoplasmosis son los siguientes.

Polienos

Anfotericina B deoxicolato es la formulación menos costosa de los polienos y es una alternativa razonable a las formulaciones lipídicas en pacientes con bajo riesgo de nefrotoxicidad. La anfotericina B liposomal demostró alta respuesta y baja

mortalidad en pacientes con histoplasmosis y sida, comparada con anfotericina B deoxicolato.²⁰ También se ha empleado anfotericina B complejo lipídico en el tratamiento de la histoplasmosis.²¹

Azoles

El itraconazol oral está indicado en histoplasmosis leve a moderada, o como desescalamiento luego de la terapia inicial con anfotericina B.²² El fluconazol es menos efectivo que itraconazol, aunque hay reportes que describen una eficacia de 70%.

Los nuevos azoles, posaconazol, voriconazol y isavuconazol, han demostrado actividad in vitro contra HC.²³ El posaconazol parece ser más activo in vitro y en infección experimental y en ensayos clínicos.²⁴ Los estudios son aún insuficientes por lo que constituyen una alternativa de segunda línea al itraconazol.

2. Tratamiento

Histoplasmosis aguda

En general, las primoinfecciones sintomáticas no requieren tratamiento antifúngico sistémico (A-III) excepto que los signos y síntomas se prolonguen por más de tres semanas. En este último, caso la droga de elección es el itraconazol en dosis de 400 mg por vía oral (B-III).⁶

Tratamiento de la histoplasmosis pulmonar aguda

En los casos moderados severos y severos de histoplasmosis pulmonar aguda, se puede indicar anfotericina B en formulaciones lipídicas en dosis de 3 a 5 mg/kg/día vía intravenosa por dos semanas, seguida de itraconazol 200 mg, tres veces por día, por tres días y, después, 200 mg dos veces por día por un total de doce semanas (A-III).

La formulación de anfotericina B deoxicolato, administrada en dosis de entre 0,7-1 mg/kg/día vía endovenosa es una alternativa en pacientes con bajo riesgo de nefrotoxicidad. Si el paciente presenta complicaciones respiratorias con dificultad respiratoria e hipoxemia puede asociarse a la terapéutica antifúngica metilprednisona 0,5-1 mg/kg/día vía endovenosa (A-III).⁶

La eficacia de la terapéutica en estos pacientes está basada únicamente en casos reportados y en experiencia clínica. La duración óptima del tratamiento no se conoce pero se presume que, aproximadamente, un curso de doce semanas sea suficiente, con base en que dentro del mes la respuesta inmunológica puede establecerse. Es recomendable además que se mantenga el tratamiento hasta la resolución de los infiltrados pulmonares.

En las formas leves, el tratamiento habitualmente no es necesario, pero si el paciente tiene síntomas y signos persistentes por más de un mes, se recomienda el uso de itraconazol, con dosis de carga de 600 mg/día durante tres días, continuando luego con 200 a 400 mg/día durante seis a doce semanas (A-III).⁶

Histoplasmosis pulmonar crónica

El tratamiento de elección es el uso de itraconazol, 600 mg/día durante tres días y, después, 200 a 400 mg/día durante un año.⁸ Algunos investigadores prefieren continuar el tratamiento durante 18 a 24 meses para evitar el riesgo de recaída (A-II).

Histoplasmosis diseminada en pacientes con sida

El tratamiento de inicio incluye una formulación lipídica de anfotericina B. En el caso de la formulación liposomal, se emplean dosis de 3 mg/kg/día por vía endovenosa (A-I) o, también, complejos lipídicos en dosis de 5/mg/kg/día (A-III). Después de las dos primeras semanas, puede continuarse con itraconazol 600 mg/día durante tres días y 400 mg/día durante doce meses (A-II). La administración en las primeras dos semanas de anfotericina deoxicolato puede indicarse en dosis de 0,7-1 mg/kg/día (A-III).⁶

Para las formas leves a moderadas, especialmente en aquellos pacientes con menor compromiso del estado general, sin insuficiencia respiratoria grave y que toleren medicación vía oral, puede iniciarse tratamiento con itraconazol en dosis de 600 mg/día vía oral durante tres días, para continuar con 400 mg vía oral durante un año (A-II).⁶

Se recomienda en pacientes con menos de 150 CD4/mm³ y que hayan completado un tratamiento de un año, la administración

de profilaxis secundaria con itraconazol 200 mg/día.²⁵ La profilaxis secundaria puede suspenderse cuando el nivel de CD4 supere y se sostenga por encima de 150 células (A-I).²⁶

Histoplasmosis diseminada en pacientes inmunocomprometidos sin VIH (trasplantados con anti-TNF)

No existen estudios clínicos aleatorizados en este tipo de pacientes.

El tratamiento recomendado es anfotericina B liposomal a dosis de 3 a 5 mg/kg/día durante dos semanas, seguido de itraconazol 200 mg cada ocho horas por dos días continuando con 200 mg cada doce horas (B-II).²⁷

La duración del tratamiento con itraconazol depende de la reversibilidad del tratamiento inmunosupresor aunque, en general, se considera que debe mantenerse por al menos doce meses. A pesar del costo elevado de la anfotericina liposomal, los pacientes con alto riesgo de fallo renal, por ejemplo, trasplantados renales, insuficiencia renal crónica etc., no deberían recibir anfotericina b coloidal.⁶

Histoplasmosis del SNC

El tratamiento recomendado para esta forma clínica es anfotericina liposomal 5 mg/kg/día durante cuatro a seis semanas, seguida de itraconazol 600 mg/día durante doce meses (B-III).⁶ Si bien el itraconazol no se concentra en LCR, sí lo hace en la masa encefálica. El uso de nuevos compuestos azólicos, como voriconazol, que concentran muy bien en SNC podría ser una alternativa, pero existen solo reportes aislados de uso como para realizar una recomendación formal.

Tratamiento de la histoplasmosis en poblaciones especiales

Tratamiento de la histoplasmosis en población pediátrica: el tratamiento de la histoplasmosis pulmonar aguda es similar al de los adultos. El uso de anfotericina B deoxicolato a razón de 1 mg/kg/día es usualmente bien tolerado y se prefiere a las formulaciones lipídicas (A-III). El itraconazol se administra en

dosis de 5 mg/kg, dividido en dos dosis, no excediendo los 400 mg/día. Generalmente, se prefiere utilizar la formulación en solución (A-III).⁶

Tratamiento de la histoplasmosis en el embarazo: la anfotericina B es la droga de elección en pacientes embarazadas, especialmente las formulaciones lipídicas, dado que los azólicos son potencialmente teratogénicos (A-III).⁶

Complicaciones inflamatorias de la histoplasmosis pulmonar

En la pericarditis se recomienda la administración de antiinflamatorios no esteroideos en casos moderados. Los corticoides (prednisona 0,5-1 mg/kg/día) (B-III) durante una a dos semanas están indicados cuando hay descompensación hemodinámica.⁶

Las artritis, artralgiyas y el eritema nodoso pueden tratarse con antiinflamatorios no esteroideos (B-III) y, solo en casos graves, puede utilizarse prednisona a dosis de 5-10 mg/kg/día durante dos semanas (B-III). El uso de itraconazol solo se recomienda cuando se ha iniciado con corticoesteroides (B-III).^{6, 11}

En el caso del linfadenitis mediastinal, el tratamiento antifúngico no es necesario (A-III). Se puede indicar prednisona durante una a dos semanas para disminuir la sintomatología. Si se decide utilizar prednisona por más de un mes, es recomendable utilizar itraconazol para disminuir la posibilidad de diseminación fúngica (B-III).

En la fibrosis mediastinal, el tratamiento antifúngico no está recomendado (A-III) y se indica la colocación de estent para desobstrucción vascular.⁶

En la broncolitiasis, el tratamiento consiste en la remoción del lito.⁶

Abordaje clínico de los nódulos pulmonares secundarios a histoplasmosis

Los nódulos pulmonares y los histoplasmosomas no requieren tratamiento antifúngico en general. Suelen calcificarse y no dan síntomas. Suelen ser detectados accidentalmente a través de una radiografía directa de tórax (A-III).⁶

Bibliografía

1. Colombo AL, Tobón A, Restrepo A, Queiroz-Telles F, Nucci M. Epidemiology of endemic systemic fungal infections in Latin America. *Med Mycol* [Internet]. (2011). Nov [cited 2014 Oct 7]. 49 (8): 785-98. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21539506>
2. Moquet O, Blanchet D, Simon S, Verón V, Michel M, Aznar C. *Histoplasma capsulatum* in Cayenne, French Guiana. *Mycopathologia* [Internet]. (2012). Oct [cited 2014 Oct 17]. 174 (4): 331-4. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22565488>
3. Kroetz DN, Deepe GS. The role of cytokines and chemokines in *Histoplasma capsulatum* infection. *Cytokine* [Internet]. (2012). Apr [cited 2014 Oct 17]. 58 (1): 112-7. Disponible en: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3227768&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
4. Panizo MM, Dolande M, Reviákina V, Maldonado B. Histoplasmosis pulmonar asociada con visita a cuevas: Descripción de un brote epidémico y revisión de la literatura. *Rev la Soc Venez Microbiol* [Internet]. (2001). 21: 30-5. Disponible en: http://www.scielo.org.ve/scielo.php?script=sci_arttext&pid=51315-25562001000100005&nrm=iso
5. Nacher M, Adenis A, Adriouch L, Dufour J, Papot E, Hanf M, et al. What is AIDS in the Amazon and the Guianas? Establishing the burden of disseminated histoplasmosis. *Am J Trop Med Hyg* [Internet]. (2011). Feb [cited 2014 Oct 17]. 84 (2): 239-40. Disponible en: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3029174&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
6. Wheat LJ, Freifeld AG, Kleiman MB, Baddley JW, McKinsey DS, Loyd JE, et al. Clinical practice guidelines for the management of patients with histoplasmosis: 2007 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* [Internet]. (2007). Oct 1 [cited 2014 Jul 13]; 45 (7): 807-25. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17806045>

7. Kataria YP, Campbell PB, Burlingham BT. Acute pulmonary histoplasmosis presenting as adult respiratory distress syndrome: effect of therapy on clinical and laboratory features. *South Med J* [Internet]. (1981). May [cited 2014 Oct 17]. 74 (5): 534-7, 542. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7244706>
8. Wheat LJ, Conces D, Allen SD, Blue-Hnidy D, Loyd J. Pulmonary histoplasmosis syndromes: recognition, diagnosis, and management. *Semin Respir Crit Care Med* [Internet]. (2004). Apr [cited 2014 Oct 17]. 25 (2): 129-44. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16088457>
9. Wheat J. Current diagnosis of histoplasmosis. *Trends Microbiol* [Internet]. (2003). Oct [cited 2014 Oct 17]. 11 (10): 488-94. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14557032>
10. Wheat LJ. Laboratory diagnosis of histoplasmosis: update 2000. *Semin Respir Infect* [Internet]. (2001). Jun [cited 2014 Oct 17]. 16 (2): 131-40. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11521245>
11. Kauffman CA. Histoplasmosis: a clinical and laboratory update. *Clin Microbiol Rev* [Internet]. (2007). Jan [cited 2014 Sep 28]. 20 (1): 115-32. Disponible en: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1797635&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
12. Bianchi M, Robles AM, Vitale R, Helou S, Arechavala A, Negróni R. The usefulness of blood culture in diagnosing HIV-related systemic mycoses: evaluation of a manual lysis centrifugation method. *Med Mycol* [Internet]. (2000). Feb [cited 2014 Oct 17]. 38 (1): 77-80. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10746231>

13. Mess T, Daar ES. Utility of fungal blood cultures for patients with AIDS. *Clin Infect Dis* [Internet]. (1997). Dec [cited 2014 Oct 17]. 25 (6): 1350-3. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9431376>
14. Guarner J, Brandt ME. Histopathologic diagnosis of fungal infections in the 21st century. *Clin Microbiol Rev* [Internet]. (2011). Apr [cited 2014 Oct 17]. 24 (2): 247-80. Disponible en: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3122495&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
15. Gutiérrez ME, Canton A, Connolly P, Zarnowski R, Wheat LJ. Detection of *Histoplasma capsulatum* antigen in Panamanian patients with disseminated histoplasmosis and AIDS. *Clin Vaccine Immunol* [Internet]. (2008). Apr [cited 2014 Oct 17]. 15 (4): 681-3. Disponible en: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2292648&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
16. Rivière S, Denis B, Bougnoux M-E, Lanternier F, Lecuit M, Lortholary O. Serum *Aspergillus* galactomannan for the management of disseminated histoplasmosis in AIDS. *Am J Trop Med Hyg* [Internet]. (2012). Aug [cited 2014 Oct 17]; 87 (2): 303-5. Disponible en: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3414568&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
17. Buitrago MJ, Berenguer J, Mellado E, Rodríguez-Tudela JL, Cuenca-Estrella M. Detection of imported histoplasmosis in serum of HIV-infected patients using a real-time PCR-based assay. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* [Internet]. (2006). Oct [cited 2014 Oct 17]. 25 (10): 665-8. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17024507>

18. Simon S, Verón V, Boukhari R, Blanchet D, Aznar C. Detection of *Histoplasma capsulatum* DNA in human samples by real-time polymerase chain reaction. *Diagn Microbiol Infect Dis* [Internet]. (2010). Mar [cited 2014 Oct 17]. 66 (3): 268-73. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20159374>
19. Hage CA, Ribes JA, Wengenack NL, Baddour LM, Assi M, McKinsey DS, et al. A multicenter evaluation of tests for diagnosis of histoplasmosis. *Clin Infect Dis* [Internet]. (2011). Sep 1 [cited 2014 Oct 17]. 53 (5): 448-54. Disponible en: <http://cid.oxfordjournals.org/cgi/content/long/53/5/448>
20. Johnson PC, Wheat LJ, Cloud GA, Goldman M, Lancaster D, Bamberger DM, et al. Safety and efficacy of liposomal amphotericin B compared with conventional amphotericin B for induction therapy of histoplasmosis in patients with AIDS. *Ann Intern Med* [Internet]. (2002). Jul 16 [cited 2014 Oct 17]. 137 (2): 105-9. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12118965>
21. Perfect JR. Treatment of non-*Aspergillus* moulds in immunocompromised patients, with amphotericin B lipid complex. *Clin Infect Dis* [Internet]. (2005). May 1 [cited 2014 Oct 17]. 40 Suppl 6: S401-8. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15809926>
22. Wheat J, Hafner R, Korzun AH, Limjoco MT, Spencer P, Larsen RA, et al. Itraconazole treatment of disseminated histoplasmosis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. AIDS Clinical Trial Group. *Am J Med* [Internet]. (1995). Apr [cited 2014 Oct 17]. 98 (4): 336-42. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7709945>

23. Wheat LJ, Connolly P, Smedema M, Durkin M, Brizendine E, Mann P, et al. Activity of newer triazoles against *Histoplasma capsulatum* from patients with AIDS who failed fluconazole. *J Antimicrob Chemother* [Internet]. (2006). Jun [cited 2014 Oct 17]. 57 (6): 1235-9. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16627592>
24. Connolly P, Wheat LJ, Schnizlein-Bick C, Durkin M, Kohler S, Smedema M, et al. Comparison of a new triazole, posaconazole, with itraconazole and amphotericin B for treatment of histoplasmosis following pulmonary challenge in immunocompromised mice. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. (2000). Oct [cited 2014 Oct 17]. 44 (10): 2604-8. Disponible en: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=90122&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
25. Hecht FM, Wheat J, Korzun AH, Hafner R, Skahan KJ, Larsen R, et al. Itraconazole maintenance treatment for histoplasmosis in AIDS: a prospective, multicenter trial. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* [Internet]. (1997). Oct 1 [cited 2014 Oct 17]. 16 (2): 100-7. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9358104>
26. Goldman M, Zackin R, Fichtenbaum CJ, Skiest DJ, Koletar SL, Hafner R, et al. Safety of discontinuation of maintenance therapy for disseminated histoplasmosis after immunologic response to antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* [Internet]. (2004). May 15 [cited 2014 Oct 17]. 38 (10): 1485-9. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15156489>
27. Assi M, Martin S, Wheat LJ, Hage C, Freifeld A, Avery R, et al. Histoplasmosis after solid organ transplant. *Clin Infect Dis* [Internet]. (2013). Dec [cited 2014 Oct 17]. 57 (11): 1542-9. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24046304>

CRIPTOCOCOSIS

José Vidal

Departamento de Enfermedades Infecciosas
Department of Neurology
Emilio Ribas Institute of Infectious Diseases
São Paulo, Brasil

Flavio de Queiroz Telles

Profesor Asociado Hospital de Clínicas
Universidad Federal de Curitiba
Paraná, Brasil

Arnaldo Colombo

Profesor de Medicina
División de Enfermedades Infecciosas
Universidad Federal de São Paulo
São Paulo, Brasil.

Ana Paulina Celi de la Torre

Jefa de Servicio de Infectología
Hospital General de las Fuerzas Armadas de Quito
Jefa de Cátedra de Infectología para el Posgrado de Medicina
Interna
Universidad Central del Ecuador
Quito, Ecuador

Vinicius Ponzio

Médico Infectólogo
Grupo de Micología Clínica e Infecciones en Trasplante
UNIFESP/EPM
Médico de Infectología Clínica del Hospital Nove de Julho
San Pablo, Brasil

I. Etiología y epidemiología

La criptococosis es una micosis causada por el complejo *Cryptococcus neoformans*, que incluye dos especies: *C. neoformans* y *C. gattii*.

C. neoformans, variedad *grubii* (serotipo A), *C. neoformans*, variedad *neoformans* (serotipo D), e híbridos AD tienen una distribución mundial. Se encuentran en altas concentraciones en excremento de palomas, nidos de aves y guano, donde pueden permanecer viables por más de dos años. Producen enfermedad en pacientes inmunocomprometidos. *C. gattii* (serotipos B y C) es más frecuente en las áreas tropicales y subtropicales y se puede aislar en el ambiente en determinadas especies de eucaliptus. Produce enfermedad en individuos aparentemente inmunocompetentes.¹ *C. gattii* también puede causar enfermedad en pacientes inmunocomprometidos.

El criptococo es una levadura protegida por una cápsula polisacárida. La patogénesis de la criptococosis causada por *C. neoformans* está determinada, principalmente, por tres factores: 1) el estatus inmunológico del hospedero; 2) la virulencia de la cepa de *Cryptococcus*; 3) el tamaño del inóculo. La infección se produce por la inhalación de levaduras presentes en el ambiente que han perdido la cápsula y, que, por su pequeño tamaño (<3 nm), alcanzan fácilmente los alvéolos pulmonares.

La infección puede seguir tres caminos: 1) en un individuo inmunocomprometido, las levaduras proliferan y se diseminan, causando enfermedad clínica; 2) se eliminan las levaduras debido a una efectiva respuesta inmunológica del hospedero; 3) las levaduras producen complejos en los ganglios linfáticos hiliares y focos pulmonares, permaneciendo quiescentes en esos tejidos. Este tercer escenario es el más frecuente en pacientes con VIH y en trasplantados de órganos sólidos (TOS). Cuando se presenta alguna condición de inmunosupresión, las levaduras quiescentes se replican localmente, pudiendo diseminarse a otros órganos. Dentro de ese contexto, la meningitis es la manifestación más frecuente y grave de la criptococosis en pacientes con VIH.²

A fines del siglo XX, la incidencia de la criptococosis aumentó drásticamente, como consecuencia del incremento de individuos

inmunocomprometidos producido por la epidemia de sida y los tratamientos inmunosupresores.

Desde una perspectiva global, Latinoamérica constituye la tercera región en número de casos de meningitis con, aproximadamente, 54.400 casos anuales.³ A partir de la disponibilidad progresiva en la región de la terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA), se ha observado una reducción importante del número de casos de meningitis criptocócica en pacientes infectados por el VIH.⁴ Sin embargo, la meningitis criptocócica es la principal causa de meningitis oportunista, con una letalidad regional inaceptablemente elevada (~55%),⁵ que afecta principalmente a poblaciones más vulnerables. La mayoría de pacientes con VIH y criptococosis tienen recuentos de células CD4 menores a 100 células/mm³.

La criptococosis produce el 8% de las infecciones fúngicas invasivas en pacientes sometidos a TOS.³ Es la tercera causa de infección fúngica invasiva mundial en este grupo de pacientes. En pacientes trasplantados renales, es la segunda causa de infección fúngica; y es más frecuente que la infección por *Aspergillus* spp. El riesgo de este grupo es mayor al de los pacientes con trasplante hepático.^{3, 4} La criptococosis es de aparición tardía. Se observa, generalmente, luego del año del trasplante, en la mayoría de los casos (mediana: un año y siete meses). En trasplantados renales es más tardía y la mediana de aparición está en torno a tres años.^{3, 5}

II. Factores de riesgo

Además de la infección por VIH y TOS, otras condiciones de riesgo de adquisición de infección por *Cryptococcus* son: linfomas, leucemias linfocíticas y otros desórdenes linfoproliferativos; linfopenias idiopáticas de células T CD4+; sarcoidosis, lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoidea; corticoterapia; diabetes; enfermedad pulmonar crónica; diálisis peritoneal; falla renal; enfermedad crónica del hígado; síndromes de hiper IgM e hiper IgE; y uso de anticuerpos monoclonales (por ejemplo, infliximab, intercept, adalimumab, alemtuzumab). Estos factores de riesgo pueden coexistir y potenciarse en algunos pacientes (por ejemplo, pacientes sometidos a TOS que precisan de diálisis peritoneal, presentan uremia y usan alemtuzumab).

III. Formas clínicas

Las criptocosis pueden agruparse en las siguientes tres formas clínicas, que pueden superponerse en pacientes con inmunosupresión grave:

1. meningoencefalitis;
2. infección pulmonar aguda, subaguda o crónica;
3. forma sistémica grave (anemia, linfadenopatías, pérdida de peso y hepatoesplenomegalia).⁶

La evolución en los pacientes VIH positivos es aguda o subaguda, frecuentemente con formas mixtas. El 95% de los casos tiene infección sistémica.

La meningitis o meningoencefalitis es la forma más frecuente y grave: entre 80 y 90% de los casos.² Se presenta clínicamente con cefalea, fiebre, náuseas, vómitos o alteración del estado de conciencia. Este último es un signo de mal pronóstico y lo ideal es poder hacer el diagnóstico de la enfermedad antes de su aparición.⁴ Se debe sospechar en pacientes con alteración de la inmunidad conocida que consulten por cefalea con o sin fiebre, para permitir el diagnóstico temprano y mejorar el pronóstico.

La forma pulmonar debe incluirse en el diagnóstico diferencial de las neumonías de pacientes infectados por VIH ya que puede explicar aproximadamente el 10% de esos síndromes.

En cuanto al compromiso sistémico, un 50 a 70% de pacientes con VIH y criptocosis tienen fungemia; 30% tiene alteraciones oftalmológicas (papiledema, diplopía o pérdida visual secundaria a hipertensión intracraneana).

La afección de la piel, encontrada hasta en un 6% de los pacientes con VIH y con meningitis criptocócica, es manifestación de compromiso sistémico. Las lesiones son generalmente múltiples, pleomórficas (pápulas, pústulas, vesículas, nódulos o úlceras) y pueden simular molusco contagioso (pápulas umbilicadas).²

Las principales variables asociadas a mortalidad de pacientes infectados por VIH, que presentan meningitis criptocócica,

son: carga fúngica elevada (microscopía cuantitativa, cultivos cuantitativos o títulos de pruebas antigénicas); velocidad en la disminución de la carga fúngica; alteración del estado de conciencia; ausencia de pleocitosis en el LCR; compromiso parenquimatoso evidenciado por imágenes; hipertensión intracraneana persistente e infección diseminada.^{13, 19, 20, 23, 39}

En los pacientes con TOS, la frecuencia del compromiso de SNC es de 25 a 72%; en la forma pulmonar, es de 32 a 63%; y en la fungemia, afecta al 33 a 39% de los pacientes. La fiebre está presente en el 74% de los casos pero puede estar ausente.^{5, 6} El compromiso dérmico es pleomórfico y ocurre en 18 a 21% de los casos, principalmente como celulitis, pudiendo confundirse con infección bacteriana.^{5, 7} Puede haber variaciones en la presentación clínica según el tipo de inmunosupresor utilizado. Por ejemplo, los pacientes que utilizan tacrolimus tienen mayor compromiso dérmico y osteoarticular con menor compromiso neurológico. Algunos autores describen un porcentaje significativo mayor de compromiso pulmonar aislado y de enfermedad tardía en pacientes que utilizan regímenes inmunosupresores basados en inhibidores de calcineurina (tacrolimus o ciclosporina A), además de una mortalidad menor a los 90 días, comparada con la de pacientes que no utilizan estos medicamentos.⁸

IV. Diagnóstico

El diagnóstico definitivo de meningitis criptocócica se realiza mediante cultivo (sensibilidad ~90% en pacientes con VIH y ~75-90% en pacientes con TOS); identificación directa de levaduras de *C. neoformans* en el líquido cefalorraquídeo (LCR); tinción con tinta china (sensibilidad ~80% en pacientes con VIH y menor en pacientes con TOS). El microorganismo puede ser recuperado de diversas muestras clínicas y puede también ser visualizado en la histopatología. Los hemocultivos pueden ser positivos hasta en un 70% de los casos por lo que siempre deben ser realizados.^{1, 2, 6}

El hallazgo aislado de *C. neoformans* en secreción bronquial debe siempre ser considerado, ya que la presentación clínica y radiológica puede ser similar a la de las neumonías de otras

etiologías (tuberculosis, neumocistosis y neumonías bacterianas).¹ Si se sospecha de compromiso pulmonar, se recomienda realizar lavado broncoalveolar, (LBA) y biopsia pulmonar siempre que sea posible.

El aislamiento de *Cryptococcus* en sangre y muestras respiratorias indica la necesidad de realizar de punción lumbar para descartar compromiso meníngeo que pueda ser subclínico.

Las técnicas para detección de antígenos como aglutinación de látex, inmunoensayo y, recientemente, el ensayo de flujo lateral (LFA, por las siglas en inglés, *lateral flow assay*), son de gran utilidad.⁷ Estas herramientas permiten un rápido diagnóstico con elevada sensibilidad y especificidad. En meningitis y formas diseminadas en pacientes VIH, la sensibilidad en LCR es $\geq 95\%$ y en suero $\geq 90\%$. En pacientes trasplantados, la sensibilidad de la prueba en el LCR es próxima al 100% y en suero varía entre 75 a 98%, pudiendo ser negativa en 27-60% de los casos cuando hay compromiso pulmonar exclusivo.

En relación con las técnicas de detección de antígenos, el ensayo LFA ha recibido particular interés. Es una técnica inmunocromatográfica, similar a las tiras para diagnóstico de embarazo, de bajo costo y con resultados en diez minutos. Esta técnica está aprobada por la FDA, para uso en LCR y suero de pacientes infectados por VIH.⁷ No existe información sobre esta técnica en pacientes trasplantados pero parece promisorio. El rol de estas técnicas es importante para el diagnóstico diferencial con meningitis tuberculosa, situación en que los perfiles fisicoquímicos del LCR pueden ser similares.⁸

En pacientes con infección por VIH y TOS con sospecha de meningitis oportunista se indica la realización de tomografía computadorizada (TC) o resonancia magnética (RM), antes de la punción lumbar. Las manifestaciones clínicas son inespecíficas y pacientes con lesiones expansivas cerebrales pueden ser inadvertidamente puncionados, con riesgo elevado de herniación cerebral. La RM presenta mayor sensibilidad que la TC para identificar lesiones atribuidas a la enfermedad fúngica, como la presencia de pseudoquistes mucinosos, hidrocefalia y criptocomas cerebrales.

V. Tratamiento

1. Tratamiento farmacológico

A. Pacientes infectados por VIH

El tratamiento depende de la forma clínica y gravedad de la enfermedad (Tablas 1 y 2). El tratamiento se divide en tres fases: inducción, consolidación y mantenimiento.^{2, 9}

En la inducción, se utiliza anfotericina B deoxicolato (AMBD) 0,7 a 1 mg/kg/día más 5-fluocitosina 100mg/día por lo menos durante dos semanas. Estudios clínicos han demostrado que la combinación tiene mejor control micológico y menor mortalidad comparada con la monoterapia con AMBD.¹¹⁻¹³ Debido a la poca disponibilidad de 5-flucitosina en América Latina, el esquema alternativo recomendado consiste en la asociación de AMBD y dosis elevadas de fluconazol (800-1200 mg/día). Esta recomendación se fundamenta en resultados de estudios que demostraron beneficio micológico y menor mortalidad con dicha asociación.¹³⁻¹⁴

El costo es la principal dificultad para el uso de preparados lipídicos en la mayoría de servicios públicos de América Latina. Pero cuando están disponibles, deben ser utilizados particularmente en pacientes con fallo renal o de elevado riesgo de fallo renal.¹⁰ Estudios clínicos han demostrado que la anfotericina liposomal (AMBL) tiene eficacia similar con menos nefrotoxicidad y esterilización más rápida del LCR, comparada con AMBD.¹⁶⁻¹⁸ Las dosis recomendadas de AMBL son de 3-4 mg/kg/día.

En la práctica diaria, se utiliza el monitoreo cualitativo de los cultivos de LCR, para el monitoreo de respuesta terapéutica y la toma de decisión de finalizar la fase de inducción. Actualmente, se sabe que existe una asociación entre el estatus del cultivo a la segunda semana y la evolución clínica en la décima semana.¹⁰ Los cultivos cuantitativos son el método ideal para evaluar la respuesta terapéutica pues identifican la carga fúngica y la velocidad del *clearance* fúngico.¹⁹ Esta metodología solo está disponible en algunos centros de referencia de América Latina. Otra forma

simple y de utilidad para estimar la carga fúngica es el recuento sistemático de levaduras en LCR, en que la presencia de >10 levaduras/ml a la segunda semana de tratamiento se correlaciona en un 98% con positividad de los cultivos; y la presencia de <10 levaduras/ml, con un 36% de positividad en los cultivos.²⁰

El fin de la fase de inducción y el comienzo de la fase de consolidación debe considerar también la remisión de los signos y síntomas neurológicos, el control de la hipertensión intracraneana y, por lo menos, un cultivo negativo.

En los pacientes con infección VIH y criptococomas, la fase de inducción debe mantener el esquema combinado durante, por lo menos, seis semanas⁹ en función de los parámetros clínicos, micológicos y radiológicos.^{23,24} Si existen otras alteraciones neurorradiológicas atribuidas a la criptococosis, por ejemplo, la presencia de pseudoquistes mucinosos, sugerimos seguir las recomendaciones citadas para los criptococomas.

En cuanto a la dosis de fluconazol en la fase de consolidación, se debe recordar que fluconazol es fungistático a 400mg/día y fungicida a 800 mg/día.^{21, 22} Si a las dos semanas del tratamiento el estatus del cultivo es desconocido, se recomienda continuar con 800 mg/día hasta conocer el resultado. Cuando el cultivo se torne negativo, se puede disminuir la dosis de fluconazol a 400 mg/día. La dosis de fluconazol también se debe mantener en 800 mg/día en esta fase si en la inducción se utilizó AMBD más fluconazol.

La fase de mantenimiento de los pacientes infectados por el VIH con control adecuado de la criptococosis (neurológica o no) debe continuar hasta que el paciente cumpla criterios de estabilidad clínica, uso regular de la TARGA, recuento de CD4 igual o mayor a 100 células/mm³ y carga viral indetectable, por lo menos, durante los últimos tres meses.^{9, 10, 25, 26} El tratamiento de mantenimiento puede ser reintroducido si el recuento de CD4 cae por debajo de 100 células/mm³.

B. Pacientes con trasplante de órgano sólido

El tratamiento de la criptococosis en TOS sigue los principios utilizados para el tratamiento de pacientes infectados por VIH,

con diferencias basadas en los escasos estudios realizados y en las particularidades del paciente trasplantado (Tablas 3 y 4).^{9, 10} El tratamiento en este grupo de pacientes tiene por objetivos erradicar la infección, preservar la función del injerto y evitar las reacciones adversas e interacciones medicamentosas. AMBD es el tratamiento que más se ha utilizado, pero su elevada toxicidad limita su indicación. La frecuencia de insuficiencia renal asociada con el uso de AMBD en pacientes no trasplantados con función renal conservada al inicio del tratamiento alcanza en algunas series un 30%.¹²

En el tratamiento de meningitis criptocócica y enfermedad diseminada, se recomienda AMBL o anfotericina B complejo lipídico (AMBCL) asociado a 5-fluocitosina. Si esta última no está disponible, debe prolongarse la fase de inducción (Tabla 3).^{2, 10, 11} Un estudio de revisión de 75 casos de criptococosis en pacientes trasplantados evidenció disminución en seis veces de la mortalidad del grupo tratado con formulaciones lipídicas de anfotericina B respecto la mortalidad en el grupo de AMBD.¹³

Los pacientes trasplantados renales presentan mayor riesgo de nefrotoxicidad ya que, además de tener un solo riñón, padecen trastornos nutricionales, probabilidad elevada de pielonefritis o rechazo del injerto, creatinina basal elevada y reciben otros nefrotóxicos (inhibidores de la calcineurina, vancomicina, aminoglucósidos y trimetoprima/sulfametoxazol). Por lo tanto, se recomienda fuertemente utilizar las formulaciones lipídicas de anfotericina B.

Los criterios para pasar de la fase de inducción a la de consolidación son: la mejoría clínica (resolución de la fiebre y cefalea); el control de la hipertensión intracraneana; la estabilización de los parámetros bioquímicos en LCR; y cultivo negativo en el examen del día 14 (Tablas 3 y 4). La mejoría de los hallazgos radiológicos debe considerarse si hubieran estado inicialmente alterados.

En los pacientes con TOS, las tasas de recidivas de criptococosis se estiman entre 1,3 y 18% cuando no se utiliza tratamiento de mantenimiento. Las recaídas aparecen, en promedio, a los 3 a 5

meses después del diagnóstico pero son raras después de los doce meses. Por lo tanto, se recomienda tratamiento de mantenimiento para disminuir las recidivas.

La fase de mantenimiento puede extenderse, dependiendo del grado de inmunosupresión y de la evolución clínica del paciente (Tabla 3).⁴ Las principales variables para prolongar esta fase más de seis meses son las siguientes: cultivo positivo del LCR después de dos semanas de tratamiento; demora mayor de dos semanas para obtener control clínico; compromiso pulmonar exuberante; utilización de esquemas intensivos de inmunosupresión; ausencia de reducción de los títulos del antígeno criptocócico en el LCR después de seis meses de tratamiento; y presencia de lesiones focales cerebrales atribuidas a la criptococosis.

La terapia antifúngica solamente puede ser discontinuada después de la completa resolución de los signos y síntomas relacionados a la criptococosis con, por lo menos, dos cultivos negativos en el LCR con intervalo de diez días entre ellos y reducción sustancial de los títulos del antígeno criptocócico en el LCR.

Aunque existen controversias sobre el uso de profilaxis secundaria con fluconazol, puede utilizarse en algunas circunstancias (Tablas 3 y 4). Otros triazólicos, como voriconazol, posaconazol e itraconazol, no han demostrado mayores beneficios que fluconazol. Se recomienda el monitoreo de los niveles de las drogas inmunosupresoras cuando se utilizan concomitantemente con triazólicos.⁴

VI. Consideraciones Especiales

A. Toxicidad causada por anfotericina B deoxicolato

Se recomienda que pacientes en programación y uso de AMBD reciban un paquete mínimo de prevención, monitoreo y manejo de la toxicidad causada por ese medicamento, principalmente hipokalemia y nefrotoxicidad.¹⁰ Las recomendaciones incluyen rehidratación con 1 litro de suero salino normal y suplementación electrolítica «previa» con una ampolla de KCL de 20 mmol en 2-4 horas y una o dos tabletas de KCL de 8 Meq,

dos veces al día. También se recomienda la suplementación con dos tabletas de sulfato de magnesio de 250 mg, dos veces al día. Una tableta adicional de KCL, dos veces al día, puede ser añadida durante la segunda semana de tratamiento. Esta suplementación es particularmente importante cuando existen limitaciones de laboratorio en el manejo de pacientes con VIH. Sin embargo, lo recomendable siempre será un estricto control laboratorial.

B. Control de la hipertensión intracraneana

Los valores elevados de la presión intracraneana (≥ 25 cm H₂O) se asocian con una mala respuesta terapéutica y una menor sobrevida,²⁷ por lo cual, es crítico el enfrentamiento sistemático y agresivo de este parámetro. Basadas en diversos estudios y opiniones de especialistas que manejan pacientes VIH4,^{9, 10, 27-29}, las recomendaciones son las siguientes:

1. Medir siempre la presión de abertura. Si la presión es ≥ 25 cm H₂O, extraer aproximadamente 20 ml de LCR.
2. Si la presión se mantiene persistentemente elevada (≥ 25 cm H₂O) y el paciente continúa sintomático, repetir punciones diarias hasta que la presión de abertura y la sintomatología se estabilicen por más de dos días consecutivos.
3. Cuando la presión se normaliza, repetir las punciones para evaluar la respuesta micológica, particularmente en el día 14 de tratamiento.
4. Cuando persiste la hipertensión intracraneana incluso después de repetidas punciones, considerar la colocación de un drenaje lumbar externo. La inserción de una derivación definitiva (por ejemplo, lumboperitoneal) se debe considerar si las medidas anteriores fracasan. Diversos estudios han demostrado que el uso de manitol, acetazolamida y corticoides no mejoran el pronóstico de pacientes con meningitis criptocócica e infección por VIH (Figura 1).⁹

La extrapolación para otras poblaciones de pacientes, como aquellos sometidos a TOS, debe ser realizada con cautela.

C. Momento de la introducción de la TARGA

El momento ideal para iniciar la TARGA en pacientes con infecciones oportunistas, particularmente meningitis criptocócica, permanece indefinido. Un estudio que incluyó mayoritariamente pacientes con neumonía por *Pneumocystis jirovecii* o neumonía bacteriana demostró mejores resultados clínicos en pacientes que iniciaron TARGA dentro de los doce días de comenzado el tratamiento de la infección oportunista, frente a aquellos que lo difirieron. En este estudio, fueron incluidos pocos pacientes con meningitis criptocócica.³⁰ Otro estudio comparó el inicio temprano de la TARGA (estavudina, lamivudina y nevirapina, ≤ 72 horas después del tratamiento de la meningitis criptocócica) versus el inicio tardío de la TARGA (≥ 10 semanas de tratamiento de la meningitis criptocócica) y demostró que el inicio temprano de la TARGA resultó en mayor mortalidad.³¹ IDSA (Infectious Diseases Society of America) y OMS (Organización Mundial de la Salud) recomiendan iniciar la TARGA luego de 2 a 8 semanas y 2 a 4 semanas, respectivamente, después del tratamiento antifúngico.^{9, 10} Recientemente, un estudio clínico randomizado basado en efavirenz evaluó en pacientes con meningitis criptocócica, como el mejor momento para iniciar la TARGA, un tiempo posterior al inicio del tratamiento (con AMBD). El estudio fue interrumpido después que se identificó una mayor mortalidad en el brazo de inicio temprano de la TARGA (mediana de ocho días) en comparación con la mortalidad en el brazo de inicio tardío (mediana de cinco semanas).³²

Evaluando el conjunto de estos estudios, podemos concluir que el inicio de la TARGA debe ocurrir aproximadamente a las cuatro semanas de haber comenzado el tratamiento antifúngico. Los parámetros teóricos para determinar este período de espera son los siguientes: obtener el control clínico y la esterilización del LCR antes del inicio de la TARGA, para disminuir la probabilidad de complicaciones relacionadas al síndrome inflamatorio de respuesta inmunológica (SIR).

D. Síndrome de reconstitución inmunológica (SRI)

a. Pacientes infectados por VIH

La rápida restauración del sistema inmunológico después de iniciar TARGA puede causar fenómenos inflamatorios denominados SRI. Estos son desencadenados por el *Cryptococcus* o sus antígenos.

El SRI puede presentarse de dos formas:

1. forma «enmascarada» de la infección criptocócica latente, caracterizada por la aparición de la enfermedad después del inicio de la TARGA (de difícil identificación);
2. forma «paradójica», la más frecuentemente descrita, en 80% de los casos, caracterizada por el empeoramiento o aparición de nuevos síntomas y signos en pacientes que ya tienen diagnóstico de la enfermedad criptocócica.^{32, 33} La incidencia de SRI «paradójica» en pacientes VIH es de 16 a 23%.^{34, 35}

Los factores de riesgo para SIR asociada a criptococosis son los siguientes: carga fúngica inicial elevada (fungemia, títulos elevados del antígeno criptocócico); respuesta inflamatoria pobre (demostrada por los parámetros del LCR); débil respuesta mediada por citoquinas proinflamatorias séricas; recuentos bajos de CD4 (CD4 <50 células/ μ l); reconstitución inmunológica rápida; e inicio temprano de la TARGA (<2 semanas luego del diagnóstico de la meningitis criptocócica).³²⁻³⁸

Las manifestaciones clínicas de SIR usualmente se observan entre 1 a 2 meses después de iniciada la TARGA.^{32, 35, 36} Los pacientes pueden presentar meningitis con o sin hipertensión intracraneana. Los criptococomas son infrecuentes.^{32, 33, 35} En los casos de SIR «paradójica», los cultivos son consistentemente negativos, situación que permite diferenciar SIR de la recidiva de la enfermedad.³² El tratamiento del SIR asociado a meningitis criptocócica no está plenamente definido, pero es razonable el uso de corticoides sistémicos.^{32, 33, 36} Adicionalmente, punciones lumbares pueden ser necesarias para el manejo de la hipertensión intracraneana. La TARGA no precisa usualmente ser discontinuada.^{32, 33, 35} La mortalidad a los seis meses después del diagnóstico de la meningitis criptocócica es similar a la de los pacientes que no presentan SIR.³²

b. Pacientes sometidos a trasplante de órgano sólido (TOS)

El SIR en pacientes sometidos a TOS se define como el deterioro clínico paradójico, atribuido a la recuperación de la respuesta inmune después de la disminución de la inmunosupresión e inicio de la terapia antifúngica. La respuesta inflamatoria es exuberante, pudiendo confundirse con recidiva de la enfermedad. Algunas veces, las manifestaciones clínicas son inusuales, como miositis, celulitis y adenomegalias. Se estima que entre 5 y 15% de los pacientes sometidos a TOS presentarán SIR entre 4 a 32 semanas del inicio del antifúngico y disminución de la inmunosupresión.^{4, 9} En pacientes trasplantados renales, el SIR puede contribuir a la pérdida del injerto. El diagnóstico de SIR se realiza por exclusión y es difícil diferenciarlo de la recidiva de la enfermedad. Habitualmente, los cultivos son negativos, la reacción del LCR es más exuberante y presenta disminución de los títulos del antígeno criptocócico, indicios relevantes para el diagnóstico del SIR.

VII. Prevención

A. Pacientes infectados por VIH

i. Evitar la inmunodepresión grave

La mejor estrategia preventiva para evitar enfermedades oportunistas, incluyendo meningitis criptocócica, consiste en el diagnóstico temprano y tratamiento de la infección por el VIH.⁴

ii. Cribado de pacientes infectados por VIH para identificar infección criptocócica tempranamente

La OMS recomienda realizar el cribado para infección criptocócica en el suero de pacientes infectados por el VIH, vírgenes de TARGA, y que presentan recuentos de linfocitos CD4 menores de 100 células/mm³.¹⁰ Esa estrategia es recomendada en contextos epidemiológicos en los cuales la prevalencia de antigenemia criptocócica es >3%.^{10, 40} Si el resultado es positivo, se debe excluir enfermedad neurológica mediante examen del LCR.⁴¹ Una vez excluida la meningitis, el tratamiento recomendado consiste en fluconazol 400 mg dos veces al día durante dos semanas,

seguido de 400 mg/día durante ocho semanas.¹⁰ De esta forma, el tratamiento presuntivo (preemptive) reduce el desarrollo de meningitis criptocócica y mejora la sobrevida (Figura 2).

iii. Profilaxis para meningitis criptocócica

No se recomienda de rutina la profilaxis antifúngica para meningitis criptocócica en pacientes VIH positivos con recuentos de linfocitos CD4 <100 células/mm³.¹⁰ La profilaxis primaria no es costo-efectiva en relación al tratamiento presuntivo.

B. Pacientes trasplantados de órganos sólidos

Existen dos potenciales medidas preventivas para la criptococosis en pacientes con TOS. Primero, evitar las exposiciones ambientales de riesgo elevado para adquirir el hongo (por ejemplo, evitar exposición a heces de pájaros, crianza de pájaros). Segundo, realizar el rastreo de la infección utilizando técnicas antigénicas previas al trasplante, con la subsiguiente terapia presuntiva (*preemptive*) con fluconazol, en aquellos pacientes asintomáticos. Sin embargo, esta estrategia es controvertida y no está suficientemente validada. Medidas en estudio de beneficio potencial son la utilización de anticuerpos monoclonales específicos y la inmunización pasiva con anticuerpos anti-cápsula de *C. neoformans*.

VII - Conclusiones

Globalmente, Latinoamérica representa la tercera región con mayor número de casos de meningitis criptocócica en pacientes infectados por el VIH. A pesar de importantes avances en el acceso a la TARGA, esta infección oportunista sigue produciendo elevadas e inaceptables tasas de mortalidad. Por otro lado, el número de pacientes sometidos a TOS también se incrementa progresivamente en la región. Por tanto, resulta prioritario implementar y optimizar estrategias en ámbitos colectivos e individuales, con el fin de evitar nuevas infecciones y trabajar para el diagnóstico temprano y tratamiento adecuado de la criptococosis.

TABLA 1. Recomendaciones para el tratamiento antifúngico de la meningitis criptocócica en pacientes con infección por VIH
Tratamiento de inducción
Esquemas de elección*

- AMBD 0,7-1,0 mg/kg/día + 5-flucitosina 100 mg/kg/día (A-I)
- AMBD 0,7-1,0 mg/kg/día + fluconazol 800-1200 mg/día (B-I)
- AMBL 3-4 mg/kg/día + 5-flucitosina 100 mg/kg/día (B-II)
- AMBCL 5 mg/kg/día + 5-flucitosina 100 mg/kg/día (B-II)
- AMBL 3-4 mg/kg/día + fluconazol 800 mg/kg/día (B-III)

Esquemas alternativos

- AMBD 0,7-1,0 mg/kg/día o AMBL 3-4 mg/kg/día o AMBCL 5 mg/kg/día (B-II) (por lo menos 4-6 semanas)
- Fluconazol 800 mg/día + 5-flucitosina 100 mg/kg/día (B-II) (por lo menos 2 semanas)
- Fluconazol 1200 mg/día (C-II) (por lo menos 2 semanas)

Tratamiento de consolidación

- Fluconazol 400 mg/día, cuando la inducción fue con 5-flucitosina (A-I) (8 semanas)
- Fluconazol 800 mg/día, cuando la inducción fue sin 5-flucitosina (C-III) (8 semanas)

Tratamiento de mantenimiento

- Fluconazol 200 mg/día (A-I) (por lo menos 1 año)

Notas

- AMBL: anfotericina B liposomal; AMBCL: anfotericina B complejo lipídico; AMBD: anfotericina B deoxicolato.

*Por lo menos dos semanas.

TABLA 2. Recomendaciones para el tratamiento antifúngico de la criptocosis no meníngea en pacientes con infección por VIH

Enfermedad pulmonar leve a moderada

- Fluconazol 400 mg/día durante 6-12 meses (B-III)

Enfermedad pulmonar grave

- Igual al de la meningitis criptocócica durante 12 meses (B-III)

Criptococemia sin enfermedad pulmonar ni meníngea

- Igual al de la meningitis criptocócica durante 12 meses (B-III)

TABLA 3. Recomendaciones para el tratamiento antifúngico de la meningitis criptocócica, fungemia y formas diseminadas en pacientes sometidos a trasplante de órganos sólidos

Tratamiento de inducción

Esquemas de elección*

- AMBL 3-4 mg/kg/día + 5-flucitosina 100 mg/kg/día¹ (B-III)
- AMBCL 5 mg/kg/día + 5-flucitosina 100 mg/kg/día (B-III)

Esquemas alternativos

- AMBD 0,7-1,0 mg/kg/día² + 5-flucitosina 100 mg/kg/día* (B-III)
- AMBD 0,7-1,0 mg/kg/día² ± fluconazol 800 mg/día** (B-III)
- AMBL 3-4 mg/kg/día** (B-III)
- AMBCL 5 mg/kg/día** (B-III)

Tratamiento de consolidación

- Fluconazol 400-800 mg/día*** (B-III)

Tratamiento de mantenimiento

- Fluconazol 200-400 mg/día**** (B-III)

Notas

- AMBL: anfoterina B liposomal; AMBCL: anfotericina B complejo lipídico; AMBD: anfotericina B deoxicolato.

* Por lo menos dos semanas.

** Por lo menos cuatro semanas.

*** Durante ocho semanas.

**** Durante 6-12 meses.

1. Dosis para función renal normal. Corregir la dosis dependiendo de la depuración de creatinina. Anfotericina no necesita de corrección de dosis.
2. Evitar si la creatinina es mayor que 2 mg/dl.

TABLA 4. Recomendaciones para el tratamiento antifúngico de la criptococosis no meníngea y sin diseminación en pacientes sometidos a trasplante de órganos sólidos

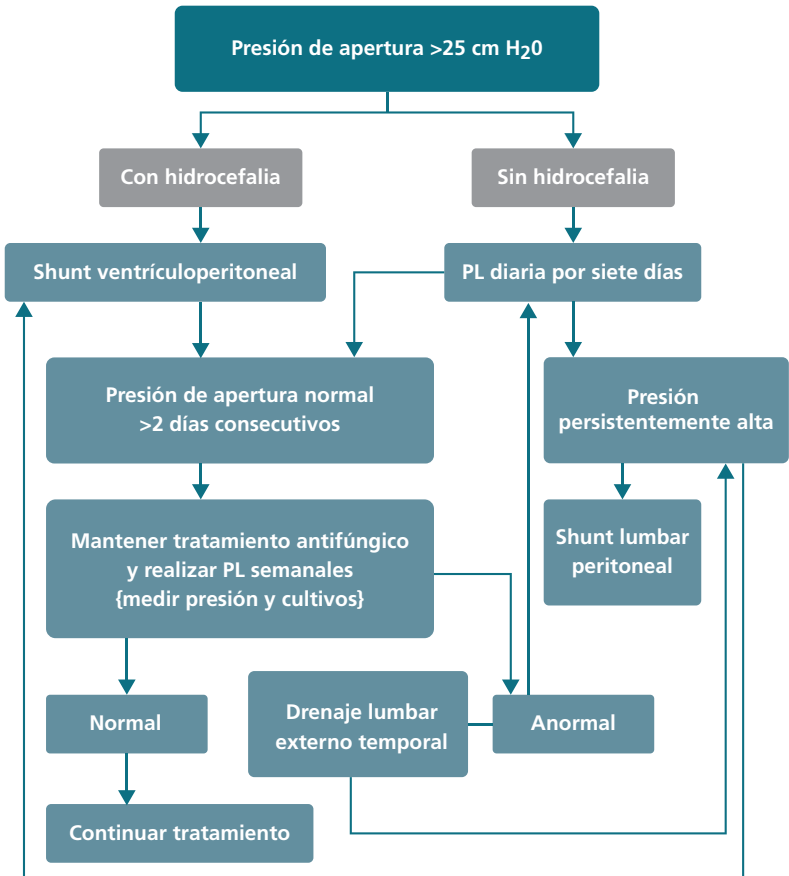
Formas leves a moderadas

- Fluconazol 400 mg/día durante 6-12 meses (B-III)

Formas graves*

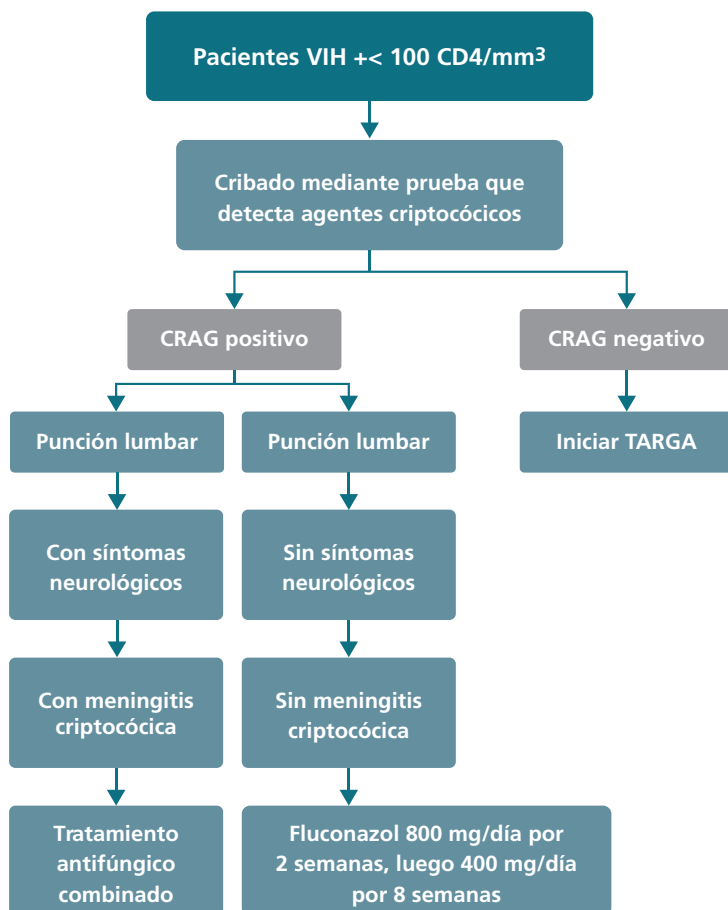
- Tratamiento igual al de la meningitis criptocócica (B-III)

FIGURA 1. Algoritmo de manejo de la hipertensión intracraneana en pacientes con meningitis criptocócica e infección por VIH.



Nota: PL: punción lumbar

FIGURA 2. Algoritmo para el manejo de pacientes infectados por VIH e infección criptocócica detectada por pruebas antigénicas



Bibliografía

1. Antinori S. New insights into HIV/AIDS-associated cryptococcosis. *ISRN AIDS*. (2013).
2. Perfect JR, Casadevall A. Cryptococcosis. *Infect Dis Clin North Am*. (2002). 16: 837-74.
3. Park BJ, Wannemuehler KA, Marston BJ, Govender N, Pappas PG, Chiller TM. Estimation of the global burden of cryptococcal meningitis among persons living with HIV/AIDS. *AIDS*. (2009). 23: 525-30.
4. Vidal JE, Penalva de Oliveira AC, Dauar RF, Boulware DR. Strategies to reduce mortality and morbidity due to AIDS-related cryptococcal meningitis in Latin America. *Braz J Infect Dis*. (2013). 17: 353-62.
5. Colombo AL, Tobón A, Restrepo A, Queiroz-Telles F, Nucci M. Epidemiology of endemic systemic fungal infections in Latin America. *Med Mycol*. (2011). 49: 785-98.
6. Negrón R. Cryptococcosis. *Clin Dermatol*. (2012). 30: 599-609.
7. Kozel TR, Bauman SK. CrAg lateral flow assay for cryptococcosis. *Expert Opin Med Diagn*. (2012). 6: 245-51.
8. Cohen DB, Zijlstra EE, Mukaka M, Reiss M, Kamphambale S, Scholing M, et al. Diagnosis of cryptococcal and tuberculous meningitis in a resource-limited African setting. *Trop Med Int Health*. (2010). 15: 910-7.
9. Perfect JR, Dismukes WE, Dromer F, Goldman DL, Graybill JR, Hamill RJ, et al. Clinical Practice Guidelines for the management of cryptococcal disease: 2010 update by the Infectious Disease Society of America. *Clin Infect Dis*. (2010). 50: 291-322.
10. World Health Organization. Rapid advice: diagnosis, prevention, and management of cryptococcal disease in HIV-infected adults, adolescents and children. WHO Document

- Production Services, Geneva, Switzerland. (2011). pp. 1-37. Disponible en: www.who.int/hiv/pub/cryptococcal_disease2011 Accessed 1 April 2012.
11. Van der Horst CM, Saag MS, Cloud GA, Hamill RJ, Graybill JR, Sobel JD, et al. Treatment of cryptococcal meningitis associated with the acquired immunodeficiency syndrome. National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group and AIDS Clinical Trials Group. *N Engl J Med.* (1997). 337: 15-21.
 12. Brouwer AE, Rajanuwong A, Chierakul W, Griffin GE, Larsen RA, White NJ, et al. Combination antifungal therapies for HIV-associated cryptococcal meningitis: a randomised trial. *Lancet.* (2004). 363: 1764-7.
 13. Day JN, Chau TT, Wolbers M, Mai PP, Dung NT, Mai NH, et al. Combination antifungal therapy for cryptococcal meningitis. *N Engl J Med.* (2013). 368: 1291-302.
 14. Pappas PG, Chetchotisakd P, Larsen RA, et al. A phase II randomized trial of amphotericin B alone or combined with fluconazole in the treatment of HIV-associated cryptococcal meningitis. *Clin Infect Dis.* (2009). 48: 1775-83.
 15. Loyse A, Wilson D, Bicanic T, Meintjes G, Jarvis J, Bicanic T, et al. Comparison of the early fungicidal activity of high-dose fluconazole, voriconazole, and flucytosine as second-line drugs given in combination with amphotericin B for the treatment of HIV-associated cryptococcal meningitis. *Clin Infect Dis.* (2012). 54: 121-128.
 16. Hamill RJ, Sobel JD, El-Sadr W, et al. Comparison of 2 doses of liposomal amphotericin B and conventional amphotericin B deoxycholate for the treatment of AIDS-associated acute cryptococcal meningitis: a randomized, double-blind clinical trial of efficacy and safety. *Clin Infect Dis.* (2010). 51: 225-32.

17. Leenders A, Reiss P, Portegies P, Clezy K, Hop W, Hoy J et al. Liposomal amphotericin B (AmBisome) compared with amphotericin B both followed by oral fluconazole in the treatment of AIDS-associated meningitis. *AIDS*. (1997). 11: 1463-71.
18. Baddour LM, Perfect JR, Ostrosky-Zeichner L. Successful use of amphotericin B lipid complex in the treatment of cryptococcosis. *Clin Infect Dis*. (2005). 40 (Suppl 6): S409-S413.
19. Jarvis JN, Bicanic T, Loyse A, Namarika D, Jackson A, Nussbaum JC, et al. Determinants of mortality in a combined cohort of 501 patients with HIV-associated Cryptococcal meningitis: implications for improving outcomes. *Clin Infect Dis*. (2014). 58: 736-45.
20. Vidal JE, Gerhardt J, Peixoto de Miranda EJ, Dauar RF, Oliveira Filho GS, Penalva de Oliveira AC, et al. Role of quantitative CSF microscopy to predict culture status and outcome in HIV-associated cryptococcal meningitis in a Brazilian cohort. *Diagn Microbiol Infect Dis*. (2012). 73: 68-73.
21. Bicanic T, Meintjes G, Wood R, Hayes M, Rebe K, Bekker LG, et al. Fungal burden, early fungicidal activity, and outcome in cryptococcal meningitis in antiretroviral naïve or antiretroviral-experienced patients treated with amphotericin B or fluconazole. *Clin Infect Dis*. (2007). 45: 76-80.
22. Longley N, Muzoora C, Taseera K, Mwesigye J, Rwebembera J, Chakera A, et al. Dose response effect of high-dose fluconazole for HIV-associated cryptococcal meningitis in southwestern Uganda. *Clin Infect Dis*. (2008) 47: 1556-61.
23. Charlier C, Dromer F, Lévêque C, Chartier L, Cordoliani YS, Fontanet A, et al. Cryptococcal neuroradiological lesions correlate with severity during cryptococcal meningoencephalitis in HIV-positive patients in the HAART era. *PLoS One*. (2008). 3: e1950.

24. Klock C, Cerski M, Goldani LZ. Histopathological aspects of neurocryptococcosis in HIV-infected patients: autopsy report of 45 cases. *Int J Surg Pathol.* (2009). 17: 444-8.
25. Vibhagool A, Sungkanuparph S, Moosikapun P, et al. Discontinuation of secondary prophylaxis for cryptococcal meningitis in human immunodeficiency virus-infected patients treated with highly active antiretroviral therapy: a prospective, multicenter, randomized study. *Clin Infect Dis.* (2003). 36: 1329-31.
26. Mussini C, Pezzotti P, Miro JM et al. Discontinuation of maintenance therapy for cryptococcal meningitis in patients with AIDS treated with highly active antiretroviral therapy: an international observational study. *Clin Infect Dis.* (2004). 38: 565-71.
27. Graybill JR, Sobel J, Saag M, van de Hoorst C, Powderly W, Cloud G, et al. Diagnosis and management of increased intracranial pressure in patients with AIDS and cryptococcal meningitis. *Clin Infect Dis.* (2000). 30: 47-54.
28. Portegies P, Solod L, Cinque P, Chaudhuri A, Begovac J, Everall I, et al. Guidelines for the diagnosis and management of neurological complications of HIV infection. *Eur J Neurol.* (2004). 11: 297-304.
29. Manosuthi W, Sungkanupaerph S, Chottanapund S, Tansuphaswadikul S, Chimsuntorn S, Limpanadusadee P, et al. Temporary external lumbar drainage for reducing elevated intracranial pressure in HIV-infected patients with cryptococcal meningitis. *Int J STD AIDS.* (2008). 19: 268-71.
30. Zolopa AR, Andersen J, Komarow L, et al. Early antiretroviral therapy reduces AIDS progression/death in individuals with acute opportunistic infections: a multicenter randomized strategy trial. *PLoS One.* (2009). 4: e5575.

31. Makadzange AT, Ndhlovu CE, Takarinda K, et al. Early versus delayed initiation of antiretroviral therapy for concurrent HIV infection and cryptococcal meningitis in Sub-Saharan Africa. *Clin Infect Dis.* (2010). 50: 1532-8.
32. Bicanic T, Meintjes G, Rebe K, Williams A, Loyse A, Wood R, et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV-associated cryptococcal meningitis: a prospective study. *J Acquir Immune Defic Syndr.* (2009). 51: 130-4.
33. Murdoch DM, Venter WD, Van Rie A, Feldman C. Immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS): review of common infectious manifestations and treatment options. *AIDS Res Ther.* (2007). 4: 9.
34. Müller M, Wandel S, Colebunders R, Attia S, Furrer H, Egger M, et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome in patients starting antiretroviral therapy for HIV infection: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* (2010). 10: 251-61.
35. da Cunha Colombo ER, Mora DJ, Silva-Vergara ML. Immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS) associated with *Cryptococcus neoformans* infection in AIDS patients. *Mycoses.* (2011). 54: e178-82.
36. Shelburne SA III, Darcourt J, White AC Jr, et al. The role of immune reconstitution inflammatory syndrome in AIDS-related *Cryptococcus neoformans* disease in the era of highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis.* (2005). 40: 1049-1052.
37. Boulware DR, Bonham SC, Meya DB, Wiesner DL, Park GS, Kambugu A, et al. Paucity of initial cerebrospinal fluid inflammation in cryptococcal meningitis is associated with subsequent immune reconstitution inflammatory syndrome. *J Infect Dis.* (2010). 202: 962-70.

38. Boulware DR, Meya DB, Bergemann TL, Wiesner DL, Rhein J, Musubire A, et al. Clinical features and serum biomarkers in HIV immune reconstitution inflammatory syndrome after cryptococcal meningitis: a prospective cohort study. *PLoS Med.* (2010). 7: e1000384.
39. Dromer F, Bernede-Bauduin C, Guillemot D, Lortholary O, French Cryptococcosis Study Group. Major role for amphotericin B flucytosine combination in severe cryptococcosis. *PLoS One.* (2008). 3: e2870.
40. Meya DB, Manabe YC, Castelnuovo B, Cook BA, Elbireer AM, Kambugu A, et al. Cost-effectiveness of serum cryptococcal antigen screening to prevent deaths among HIV-infected persons with a CD4+ cell count \leq 100 cells/microL who start HIV therapy in resource-limited settings. *Clin Infect Dis.* (2010). 51: 448-55.
41. Jarvis JN, Govender N, Chiller T, Park BJ, Longley N, Meintjes G, Bekker LG, Wood R, Lawn SD, Harrison TS. Cryptococcal antigen screening and preemptive therapy in patients initiating antiretroviral therapy in resource-limited settings: a proposed algorithm for clinical implementation. *J Int Assoc Physicians AIDS Care (Chic).* (2012). 11: 374-9.



COCCIDIOIDOMICOSIS

Eduardo Arathoon

Doctor en Medicina

Asociación de Salud Integral, Hospital General San Juan de Dios

Ciudad de Guatemala, Guatemala

I. Epidemiología y ecología de la coccidioidomycosis en América

Enfermedad descrita por primera vez en la Argentina por Alejandro Posadas en 1892.¹ Es una micosis endémica de las Américas, producida por la inhalación de las esporas (artroconidias) del hongo dimórfico del género *Coccidioides*, del cual se han identificado dos especies: *C. immitis* en California y en el estado de Washington en los Estados Unidos y *C. posadasii*, fuera de estos dos sitios.^{2, 3} Se encuentra en zonas de climas áridos y semiáridos, con veranos calientes, baja altura sobre el nivel del mar, suelo alcalino, con poca flora. Los ciclos de lluvia y sequía facilitan su dispersión en el medio ambiente.⁴ Se ha documentado en el sudoeste de Estados Unidos, México,⁴ Guatemala, Honduras, Nicaragua, Colombia, Venezuela, Bolivia, Paraguay, Brasil y Argentina.^{5, 6}

II. Clasificación clínica y factores de riesgo para coccidioidomycosis

1. Infección primaria respiratoria

La coccidioidomycosis primaria es asintomática en 60% de las personas recién infectadas, en quienes se puede detectar únicamente por medio de una prueba cutánea positiva (coccidioidina). En el 40% restante, se produce una enfermedad

que posee síntomas gripales con tos seca, dolor pleurítico, mialgias, artralgias, fiebres, sudores, anorexia y fatiga, que se desarrolla de una a tres semanas después de la exposición al agente causal. La infección primaria puede estar acompañada de complicaciones mediadas por complejos inmunes, incluyendo artralgias, erupción cutánea macular, eritema multiforme o eritema nodoso. La enfermedad aguda usualmente se resuelve de manera espontánea pero los síntomas pueden persistir por semanas. En 5% de estos pacientes, persisten residuos de enfermedad pulmonar, incluyendo nódulos pulmonares y cavidades. Los pacientes inmunocomprometidos tienden a desarrollar infección pulmonar progresiva, con cavidades de paredes delgadas que pueden romperse causando fístulas broncopleurales y empiema.⁷⁻⁹

2. Nódulo pulmonar asintomático

El nódulo solitario se documenta de preferencia por medio de una biopsia por aspiración con aguja fina o por resección quirúrgica.

3. Coccidioidomicosis diseminada sin afección del sistema nervioso central

La enfermedad extrapulmonar o diseminada se desarrolla en uno de cada doscientos pacientes y puede afectar la piel, tejidos blandos, huesos, articulaciones y meninges. Las lesiones cutáneas son pápulas verrugosas o placas. La columna vertebral es el sitio más frecuente cuando hay afección ósea, pero también ocurren lesiones líticas en el cráneo, manos, pies, y tibia. El compromiso articular es usualmente monoarticular, y afecta principalmente el tobillo o la rodilla.^{7, 8, 9} La fungemia por *Coccidioides* es muchas veces fatal y ocurre en pacientes inmunocomprometidos.¹⁰

4. Diseminada con afección del sistema nervioso central

La meningitis por *Coccidioides* afecta usualmente a las meninges basales. Los hallazgos del LCR incluyen pleocitosis monocítica (muchas veces con eosinofilia), hipoglucorraquia y

niveles de proteína elevados.¹¹ La mortalidad es mayor a 90% en un año sin tratamiento. La infección crónica es común. La presencia de hidrocefalia, con o sin infartos, está asociada a una mayor mortalidad.¹²

La coccidioidomicosis es una «gran imitadora» con presentaciones que incluyen trombocitopenia inmune, linfadenopatía cervical masiva, abscesos laríngeos o retrofaríngeos, endocarditis, pericarditis, peritonitis, hepatitis y urogenital.⁹

El riesgo de diseminación de coccidioidomicosis es mayor en personas de origen afroamericano y asiático (especialmente de origen filipino), embarazadas (especialmente en el último trimestre del embarazo), inmunocomprometidas en tratamiento de quimioterapia, con infección por virus de la inmunodeficiencia humana y bajo tratamientos con inhibidores del factor de necrosis tumoral.¹³⁻¹⁶

III. Drogas disponibles para el tratamiento de la coccidioidomicosis

1. **Anfotericina B deoxicolato:** generalmente se reserva para tratamiento de enfermedad severa y rápidamente progresiva. La dosis recomendada es de 0,5 a 1,5 mg/kg/día.
2. **Anfotericina en formulaciones lipídicas:** no han sido estudiadas en forma extensa para coccidioidomicosis, pero pueden ser un recurso útil para indicar dosis mayores con menos toxicidad.
3. **Ketoconazol:** tiene una actividad demostrada en coccidioidomicosis, pero su absorción y tolerancia no son buenas. Ha sido reemplazado por el fluconazol y el itraconazol.
4. **Fluconazol:** probablemente la droga más usada debido a su tolerabilidad, a pesar de las recurrencias documentadas con esta medicina. La dosis recomendada es de 400 mg/día, pero se han usado hasta 1200 mg diarios sin complicaciones.

5. **Itraconazol:** hay presentaciones de cápsulas y solución oral, y las dos son efectivas. La dosis recomendada oscila entre 400 a 600 mg/día. Las recurrencias son menores que con fluconazol.^{17, 18} En un estudio que comparó fluconazol con itraconazol en el tratamiento de coccidiodomicosis no meníngea, se evidenció mayor efectividad de itraconazol cuando hubo compromiso esquelético, pero no hubo diferencia significativa luego de ocho meses de observación. Sin embargo, la ventaja de itraconazol fue significativamente mejor luego de doce meses de tratamiento.¹⁸
6. **Voriconazol:** es una droga efectiva en el tratamiento de esta enfermedad, no obstante, solo existen reportes de casos en la literatura y un estudio muy limitado como para poder recomendar su uso.^{19, 20} Dosis recomendada: 200 mg por vía oral cada doce horas.
7. **Posaconazol:** una droga promisoría para el tratamiento de coccidiodomicosis, sin embargo, solo hay un estudio de 20 pacientes, siendo necesario un estudio de mayor escala.²¹ La dosis recomendada es de 200 mg cuatro veces por día, o 400 mg dos veces al día.

IV - Herramientas para el diagnóstico de la coccidiodomicosis

Una historia de viajes o residencia en áreas endémicas provee una importante clave para el diagnóstico, que puede retrasarse respecto de viajeros a zonas endémicas cuando los médicos tratantes no están familiarizados con la enfermedad.²²

El diagnóstico de laboratorio puede obtenerse por microscopía directa de muestras de tejido, preparaciones frescas de esputo o exudados procesados con hidróxido de potasio o calcoflúor. La observación de esférulas con endosporas es patognomónica, sin embargo, se puede observar micelio en especímenes citológicos e histológicos.²³

Coccidioides crece relativamente rápido en Sabouraud (de tres a cinco días). La esporulación se observa después de cinco a diez días. Los clínicos deben notificar al laboratorio cuando se sospecha de coccidioidomicosis para asegurar que se sigan prácticas de bioseguridad apropiadas (manipulación en una cabina de seguridad biológica).²⁴ La identificación definitiva se logra por medio de sondas de ADN o pruebas de exoantígeno.²⁴

Las pruebas serológicas son útiles para diagnosticar y monitorear el curso de la enfermedad. La presencia de anticuerpos se observa hasta en un 90% de los casos de coccidioidomicosis, pero la sensibilidad es más baja en pacientes con sida.²⁵ Los anticuerpos pueden detectarse durante los tres primeros meses después de la enfermedad aguda. La IgM puede aparecer inicialmente después de la primoinfección o recaída, pero disminuye y su título no corresponde con la severidad de la enfermedad.²⁵ Los anticuerpos mediados por IgG aparecen más tarde y persisten por meses. Los anticuerpos por IgG fijan complemento cuando se combinan con antígeno de Coccidioides y puede ser detectado por pruebas de inmunodifusión.

V - Tratamiento

1 - Tratamiento de la coccidioidomicosis pulmonar

Infección primaria respiratoria no complicada: el manejo de infecciones respiratorias primarias en coccidioidomicosis es muy controversial debido a que no hay estudios prospectivos controlados. La mayor parte de infecciones primarias pulmonares se resuelven sin tratamiento. Para este grupo, el manejo consiste en un seguimiento clínico periódico del paciente con control radiológico por dos años, para asegurarse que existe resolución de la enfermedad, sin necesidad de tratamiento antifúngico. Existen otros autores que proponen tratar todas las coccidioidomicosis sintomáticas.

El tratamiento antifúngico en estas formas se indica en los siguientes casos:

- el paciente presenta factores de riesgo subyacentes (por ejemplo, infección por VIH, trasplante de órganos, esteroides en dosis altas o el uso de inhibidores de factores de necrosis tumoral);
- existe evidencia de infección severa;²⁶
- existe diagnóstico de la enfermedad activa durante el tercer trimestre de embarazo o en el posparto.²⁷ Durante el embarazo, la anfotericina B es el tratamiento de elección, debido al efecto teratogénico de los triazoles.²⁷

A pesar de que las opiniones varían, al analizar los criterios más importantes de severidad, los indicadores más comúnmente considerados para dar tratamiento son: pérdida de peso mayor a 10% del peso corporal; sudores nocturnos severos persistentes por más de tres semanas; infiltrado pulmonar con compromiso de 50% de un pulmón o varios segmentos de ambos pulmones; adenopatía hiliar prominente o persistente; concentración de anticuerpos mayor a 1:16 por fijación de complemento (FC) en un laboratorio de referencia o un título equivalente;²⁸ falta de respuesta a las pruebas para antígenos a *Coccidioides* (*coccidioidina*); incapacidad de trabajar o síntomas que persistan por más de dos meses. Las personas descendientes de africanos o filipinos tienen una mayor probabilidad de diseminación, por lo tanto, se debe considerar este factor (B-III). El tratamiento recomendado consiste en el uso de azoles con las dosis recomendadas por un período de tres a seis meses.²⁶

Neumonía difusa: cuando existen infiltrados reticulonodulares o miliares producidos por la *coccidioidomicosis*, se debe descartar la presencia de inmunodeficiencia subyacente. La terapia se inicia usualmente con anfotericina B (A-III). Suelen requerirse varias semanas de tratamiento para lograr una mejoría franca. Una vez estabilizado el paciente, se debe rotar el tratamiento a azoles por vía oral (B-III). El tiempo de tratamiento total es de por lo menos

un año y, en pacientes con inmunodeficiencia persistente, debe continuarse profilaxis secundaria. Debido a que la neumonía difusa en coccidioomicosis es, generalmente, manifestación de fungemia, se deben a evaluar los pacientes para descartar otros focos extrapulmonares que requieran tratamiento (A-III).

Nódulo pulmonar solitario o con una cavidad pulmonar: no requieren terapia antifúngica o resección quirúrgica si no existe inmunosupresión subyacente que lo justifique.²⁶

Cavidad pulmonar: las cavidades pulmonares se desarrollan en aproximadamente 5% de los pacientes después de la neumonía aguda. Estas son típicamente solitarias, cerca de la pleura, con paredes delgadas. Los pacientes son generalmente asintomáticos y, aproximadamente, la mitad se resuelven después de dos años. A veces pueden producir tos, dolor de pecho y hemoptisis. En algunos casos, se puede desarrollar dentro de la cavidad un micetoma o «bola de hongos». Las rupturas de las cavidades periféricas al espacio pleural son poco frecuentes.⁴⁵ Esta complicación produce neumotórax espontáneo. Radiológicamente se puede observar líquido en el espacio pleural, que puede ser un signo diferencial.⁴⁵

2. Tratamiento de la coccidioomicosis diseminada sin compromiso del SNC

Se recomienda tratamiento inicial con triazoles por vía oral, fluconazol o itraconazol (A-II). La dosis utilizada a partir de estudios es de 400 mg al día de ketoconazol, itraconazol o fluconazol.¹⁷ Algunos expertos recomiendan dosis más altas de 2000 mg/día de fluconazol y de 800 mg/día de itraconazol (B-III). La anfotericina B se recomienda como alternativa, cuando las lesiones empeoran rápidamente y están en áreas particularmente críticas como la columna vertebral (B-III). La dosis de anfotericina B deoxicolato es la misma que para la neumonía por *Coccidioides*, pero de mayor duración. Se puede considerar las formulaciones lipídicas en casos de toxicidad de la anfotericina B deoxicolato. Son seguras y tienen menor nefrotoxicidad. Estudios en modelos animales muestran que se pueden utilizar dosis mayores con

mejores resultados.^{29, 30} Al momento, no hay estudios clínicos extensos en humanos con las fórmulas lipídica de anfotericina B.

En algunos reportes se ha utilizado la combinación de anfotericina B y azoles en pacientes con infección severa, diseminada, progresiva o con falta de respuesta a monoterapia. Si bien la combinación de antifúngicos puede ser de utilidad, hay reportes en el tratamiento de otras micosis en los que se observó antagonismo,³¹ situación evidenciada in vitro con *Coccidioides* spp.³²

El desbridamiento quirúrgico es una herramienta ocasionalmente importante en el tratamiento. Se indica ante la existencia de abscesos grandes y progresivos, presencia de secuestros óseos, inestabilidad de columna y cuando hay compromiso de órganos críticos (derrame pericárdico) o abscesos epidurales.

3. Tratamiento de la coccidioidomicosis del sistema nervioso central

La terapia con fluconazol es el tratamiento más utilizado, la dosis es de 400 mg/día. Algunos expertos comienzan el tratamiento con dosis de 800 a 1000 por día (B-III). Hay reportes del uso de itraconazol en dosis de 400-600 mg por día, con buenos resultados.³⁵⁻³⁷ Respecto el uso de anfotericina B, en algunas publicaciones previas a la aparición de fluconazol se la utilizaba como tratamiento inicial, debido a la posibilidad de que las respuestas iniciales fueran más rápidas. La cantidad indicada varía entre 0,1 y 1,5 mg por dosis, comenzando con dosis bajas con aumento diario o semanalmente limitado por la tolerancia (C-III). Entre las complicaciones, se describen la hidrocefalia, que siempre requiere la descompresión por medio de derivación de LCR.³⁶ La vasculitis con isquemia, infartos y hemorragias son las complicaciones más graves y, en tales circunstancias, el uso de esteroides es controvertido.³⁸

4. Tratamiento de la coccidioidomicosis diseminada en pacientes con sida

Todos los pacientes con VIH y linfocitos CD4+ ≤ 250 células/ μ l con coccidioidomicosis activa deben ser tratados. La terapia debe mantenerse siempre que el recuento de CD4 sea ≤ 250 células/ μ l.³⁹⁻⁴¹ Se puede considerar suspender el tratamiento cuando hay incremento del valor de los CD4 y hay evidencia clínica de buen control de la infección. En los pacientes que han sufrido meningitis, el tratamiento debe continuar de por vida.

5. Profilaxis

La profilaxis de coccidioidomicosis diseminada con antifúngicos en pacientes con VIH/sida que viven en áreas endémicas no ha demostrado efectividad.⁴²

Profilaxis de coccidioidomicosis diseminada en pacientes trasplantados: el riesgo de coccidioidomicosis en pacientes con trasplantes de órganos sólidos que viven en zonas endémicas es de 4 a 9%.⁴³ Generalmente, las infecciones suceden en el primer año postrasplante, con alto riesgo de diseminación y alta mortalidad.⁴⁴ Hay evidencia de que una prueba serológica positiva antes del trasplante, o historia de coccidioidomicosis, ameritan el uso de fluconazol, con buenos resultados.⁴³

| Forma clínica | Tratamiento primario | Comentarios |
|---|---|--|
| <p>Primaria pulmonar: pacientes con bajo riesgo de pasar a enfermedad persistente o de complicarse</p> | <p>Generalmente no está recomendado, tratar si existe fiebre, pérdida de peso o fatiga. No se resuelve en varias semanas a dos meses, ver abajo.</p> | <p>Esta situación es común en áreas endémicas.</p> |
| <p>Enfermedad pulmonar con alto riesgo de diseminación o complicaciones: se recomienda tratamiento en:</p> <ul style="list-style-type: none"> • inmunosuprimidos, postrasplante, malignidad hematológica o terapias (esteroides, antagonistas de TNF-α); • embarazo 3er trimestre; • diabetes mellitus; • títulos de AC de fijación del complemento >1:16; • infiltrados pulmonares importantes; | <p>Severidad moderada o ligera:</p> <ul style="list-style-type: none"> • itraconazol solución 200 mg, po bid; • fluconazol 400 mg po q 24h durante tres a seis meses. <p>Enfermedad severa diseminada o localizada: anfotericina B 0,6-1 mg/kg/día durante siete días, luego 0,8 mg días alternos o anfotericina B liposomal 3-5 mg/kg/día IV o anfotericina B complejo lipídico 5 mg/kg/día IV, hasta la mejoría clínica (usualmente varias semanas o más en enfermedad diseminada) seguida de itraconazol o fluconazol por lo menos durante un año.</p> | <p>Curación de 0 a 70% con anfotericina B, la respuesta a azoles es similar. Itraconazol es ligeramente mejor en infección ósea.¹⁸</p> <p>La recurrencia después de tratamiento es de 40%, más frecuente si el título de fijación del complemento es $\geq 1:256$ al inicio del tratamiento. El seguimiento de los títulos de fijación del complemento es importante al terminar el tratamiento. Si suben, debe reiniciarse el tratamiento. Posaconazol ha sido exitoso en 73% de los pacientes con coccidioidomicosis no meníngea resistente al tratamiento, no es terapia de primera línea.²¹</p> |

| | | |
|---|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> diseminación (identificación de esférulas o cultivo de organismo de úlcera, efusión articular, pus de absceso, biopsia de hueso, etc.). | <p>Algunos expertos utilizan anfotericina B y fluconazol en combinación para enfermedad progresiva severa, no hay evidencia científica suficiente. Se recomienda consulta con especialista: cirugía, podría requerirse. En pacientes VIH+ es recomendable tratamiento supresivo de por vida o hasta que los linfocitos CD4 sean ≥ 250. Se recomienda fluconazol 200 mg po q 24h o itraconazol 200 mg po bid.</p> | <p>En el embarazo anfotericina B se prefiere durante infección del primer trimestre (por teratogenicidad de los azoles), los azoles parecen ser seguros en el segundo tercer trimestre. Fluconazol es preferido en la lactancia.</p> |
| <p>Meningitis</p> | <p>Primario: fluconazol 400-1000 mg po q 24h indefinidamente. Segunda elección: anfotericina B IV 0,6-1 mg/kg/día + 0,1-0,3 mg intratecal diario por reservorio o itraconazol 400 mg q 24h o voriconazol (no hay evidencia suficiente).</p> | |
| <p>Niños</p> | <p>Fluconazol (po) (dosis pediátrica no establecida, 6 mg por kg q 24h se usa).</p> | |

Bibliografía

1. Posadas A. Un nuevo caso de micosis fungoide con psorospermias. *Círculo Médico Argentino*. (1892). 52: 1-11. Disponible en: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_nlinks&ref=2699760&pid=S1851-300X201100030000100005&lng=es
2. Marsden-Haug N, Hill H, Litvintseva AP, Engelthaler DM, Driebe EM, Roe CC, et al. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). *Coccidioides immitis* identified in soil outside of its known range – Washington, 2013. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. (2014). May 23. 63 (20): 450. PubMed PMID: 24848217.
3. Fisher MC, Koenig GL, Taylor JT. Molecular and phenotypic description of *Coccidioides posadasii* sp nov., previously recognized as non-California population of *Coccidioides immitis*. *Mycología*. (2002). 94: 73-84.
4. Kolivras KN, Comrie AC. Modeling valley fever (coccidioidomycosis) incidence on the basis of climate conditions. *Int J Biometeorol*. (2003). 47: 87.
5. Fisher CF, Bultman MW, Pappagianis D. Operational guidelines for geological fieldwork in areas endemic for coccidioidomycosis (Valley fever) [open file report 00-348] Reston, VA: US Geological Survey. (2000). Disponible en: <http://geopubs.wr.usgs.gov/open-file/of00-348/of00-348.pdf>. Accessed April 2010.
6. Laniado-Laborín R. Expanding understanding of epidemiology of coccidioidomycosis in the Western hemisphere. *Ann NY Acad Sci*. 2007; 1111: 19.
7. Anstead GM, Graybill JR. Coccidioidomycosis. *Infect Dis Clin North Am*. (2006). 20: 621.

8. Saubolle MA, McKellar PP, Sussland D. Epidemiological, clinical, and diagnostic aspects of coccidioidomycosis. *J Clin Microbiol.* (2007). 45: 26.
9. Anstead GM, Cadena-Zuluaga J. Coccidioidomycosis: recognizing the varied clinical presentations. *Infect Med.* (2009). 26: 198.
10. Rempe S, Sachdev MS, Bhaka R, et al. Coccidioides immitis fungemia: clinical features and survival in 33 adult patients. *Heart Lung.* (2007). 36: 64.
11. Williams PL, Coccidioid meningitis. *Ann NY Acad Sci.* (2007). 1111: 377.
12. Arsur EL, Johnson R, Penrose J, et al. Neuroimaging as a guide to predict outcomes for patients with coccidioid meningitis. *Clin Infect Dis.* (2006). 40: 624.
13. Chiller TM, Galgiani JN, Stevens DA. Coccidioidomycosis. *Infect Dis Clin North Am.* (2003). 17: 41-57, viii.
14. Stevens DA, Current concepts coccidioidomycosis. *N Engl J Med.* (1995). 332: 1077-82.
15. Drutz DJ, Catanzaro A. Coccidioidomycosis: part II. *Am Rev Respir Dis.* (1978). 117: 727-71.
16. Drutz DJ, Catanzaro A. Coccidioidomycosis: part I. *Am Rev Respir Dis.* (1978). 117: 559-85. 2.
17. Tucker RM, Denning DW, Arathoon EG, et al. Itraconazole therapy for nonmeningeal coccidioidomycosis: clinical and laboratory observations. *J Am Acad Dermatology.* (1990). 23: 593-601.
18. Galgiani JN, Catanzaro A, Gretchen A, et al. Comparison of Oral Fluconazole and Itraconazole for Progressive Nonmeningeal Coccidioidomycosis. *Ann Intern Med.* (2000). 133: 676-686.

19. Freifield A, Proia L, Andes D, et al. Voriconazole Use for endemic Fungal Infections. AAC. (2009). 1648-1951.
20. Prabhu RM, Bonnel M, Bradford L. et al. Successful Treatment of Disseminated Nonmeningeal Coccidioidomycosis with Voriconazol. CID. (2004). 39: e 74-7.
21. Catanzaro A, Cloud G, Stevens DA, et al. Safety, Tolerance, and Efficacy of Posaconazole Therapy in Patients with Nonmeningeal Disseminated or Chronic Coccidioidomycosis. CID. (2007). 45: 562-8.
22. Panackal AA, Hajjeh RA, Cetron MS, et al. Fungal Infection among returning travelers. Clin Infect Dis. (2002). 32: 1088.
23. Muñoz-Hernández B, Martínez-Rivera MA, Palma Cortés G, et al. Mycelial forms of coccidioides spp. In the parasitic phase associated to pulmonary coccidioidomycosis with type 2 diabetes mellitus. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. (2008). 27: 813.
24. Anstead GM, Graybill JR, Coccidioidomycosis. Infect Dis Clin North Am. (2006). 20: 621.
25. Wheat JL, Approach to the diagnosis of the endemic mycoses. Clin Chest Med. (2009). 30: 379.
26. Galgiani JN, Ampel NM, Catanzaro A, Johnson RH, Stevens DA, Williams PL. Practice Guidelines for the Treatment of Coccidioidomycosis. JID. (2000). 30: 658-61.
27. Bercovitch RS, Catanzaro A, Schwartz BS, et al. Coccidioidomycosis in pregnancy: A review and recommendations for management. CID. (2011). 53 (4): 363-368.
28. Pappagianis D, Zimmer BL. Serology of coccidioidomycosis. Clin Microbiol Rev. (199).; 3: 247-68.
29. Clemons KV, Stevens DA. Efficacies of amphotericin B lipid complex (ABLC) and conventional amphotericin B against murine cooccidioidomycosis. J Antimicrob Chemotherapy. (1992). 84: 172-7.

30. Clemons KV, Sobel RA, William PL, Pappagianis D, Stevens DA. Efficacy of liposomal intravenous amphotericin B (AmBosime) against coccidioidal meningitis in rabbits. *Antimicrob Agents Chemother.* (2002). 46: 2420-6.
31. Steinbach WJ, Stevens DA, Denning DW. Combination and sequential antifungal therapy for invasive aspergillosis: review of published in vitro interactions and 6281 clinical cases from 1966-2001. *Clin Infect Dis.* (2003). 37 Suppl 3: S188-224.
32. Stevens DA. Drug interactions of caspofungin with conventional agents against pathogens of endemic mycoses [abstract 863]. In program and abstracts of the 42nd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Washington, DC: American Society for Microbiology. (2002).
33. Tucker RM, Williams PL, Arathoon EG, Levine BL, Harstein AL, Hanson LH, et al. Pharmacokinetics of Fluconazole in Cerebrospinal Fluid and Serum in Human Coccidioidal Meningitis. *Antimicrob. Agents Chemother.* (1988). 32: 369-373.
34. Tucker RM, Galgiani J, Denning DW, et al. Treatment of coccidioidal meningitis with fluconazole. *Rev Infect Dis.* 1990; 12 Suppl 3: S380-59.
35. Tucker RM, Denning DW, Dupont B, Stevens DA. Itraconazole therapy for chronic coccidioidal meningitis. *Ann Intern Med.* (1996). 112: 108-12.
36. Mathisen G, Shelub A, Truong J, Wigen C. Coccidioidal meningitis: Clinical presentation and management in the fluconazole era. *Medicine.* (2010). 89: 251-284.
37. Stevens DA. Coccidioidal meningitis. Correspondence. *JID.* (2006). 43: 385.

38. William PL. Vasculitic complications associated with coccidioidal meningitis. *Semin Respir Infect.* (2001). 16: 270-9.
39. Masannat FY and Ampel NM. Coccidioidomycosis in the potent ART era. *CID.* (2010). 50: 1-7.
40. Ampel NM. Delayed-type hypersensitivity, in vitro T-cell responsiveness and risk of active coccidioidomycosis among HIV-infected patients living in the coccidioidal endemic area. *Med Mycol.* (1999). 37: 245-50.
41. Ampel NM, Dols CL, Galgiani JN. Coccidioidomycosis during human immunodeficiency virus infection results of a prospective in a coccidioidal endemic area. *Am J Med.* (1993). 94: 235-40.
42. Woods CW, McRill C, Plikaytis BD et al. Coccidioidomycosis in human immunodeficiency virus-infected persons in Arizona, 1994-1997: incidence, risk factors and prevention. *J infect Dis.* (2000). 181: 1428-34.
43. Blair JE, Logan JL. Coccidioidomycosis in solid organ transplantation. *Clin Infect Dis.* (2001). 33: 1536-44.
44. Cohen IM, Galgiani JN, Potter D, Ogden DA. Coccidioidomycosis in renal replacement therapy. *Arch Intern Med.* (1982). 142: 489-94.
45. Chiller TM, Galgiani JN, Stevens DA. Coccidioidomycosis. *Infect Dis Clin N Am.* (2005). 41 (9):1217-1223.





PARACOCCIDIOIDOMICOSIS

Rinaldo Poncio Mendes

Médico Infectólogo
Botucatu (SP), Brasil

Ángela María Tobón

Medicina Interna
Corporación para Investigaciones Biológicas (CIB)
Medellín, Colombia

I. Etiología y eco-epidemiología

La paracoccidiodomicosis es una enfermedad micótica sistémica, progresiva y casi siempre crónica, que afecta con mayor frecuencia a los agricultores en Latinoamérica.^{1, 2}

Su agente etiológico pertenece al complejo *Paracoccidioides brasiliensis* (PB), constituido por PB con sus tres especies crípticas distintas (S1, PS2, PS3), y por la nueva especie *Paracoccidioides lutzii*, que se diferencia de las anteriores, no solo por sus exclusivas características morfogenéticas, sino también por su diversidad poligenética.^{3,4} Estos hongos son dimorfos, por lo que, a temperaturas de entre 14 y 28° C y probablemente también en la naturaleza, tomen el aspecto de mohos con escasa esporulación; no obstante, bajo condiciones de pobreza nutricional, suelen producir microconidias (< 5 µm), estructuras que son infecciosas en modelos experimentales. A 37° C, se comportan como levaduras redondeadas u ovals que se reproducen por gemas (blastoconidias), a veces múltiples, en cuyo caso la célula madre se rodea externamente de numerosas gemas que le dan el aspecto de un “timón de barco”. El hongo se ha recuperado de diversas muestras clínicas humanas, del armadillo de nueve bandas, ocasionalmente de perros y, solo esporádicamente, del medio ambiente: un hecho que junto a los períodos de latencia prolongados de la micosis (hasta treinta años) y a la ausencia de brotes, contribuye al desconocimiento del micronicho del hongo.^{5,6}

No es una enfermedad contagiosa de persona a persona y está particularmente restringida desde el paralelo 23° Norte en México hasta el paralelo 34° Sur en Argentina. Brasil presenta el mayor número de casos (>80%), con una incidencia de 1,6 a 3,7 pacientes por 100.000 habitantes, cifras seguidas a gran distancia por Venezuela, Colombia y Argentina.^{1,8}

Las áreas endémicas están localizadas alrededor de los bosques tropicales y subtropicales, con temperatura media de 17 a 24 °C y precipitación anual de 2000 a 2999 mm³.⁶

La enfermedad es rara en niños (<2% de los casos) y adolescentes (<9%), siendo más frecuente en hombres alrededor de los 30 años y con una relación de 13:1 entre hombres y mujeres.^{2, 5, 9}

II. Factores de riesgo y formas clínicas

La interacción entre *Paracoccidioides sp* y el hombre procede de dos fuentes: la primoinfección, resultado de un contacto inicial con el hongo, generalmente asintomática y/o con sintomatología inespecífica, por lo cual no es diagnosticada y remiote espontáneamente en muchos casos. También procede de otra fuente más frecuente, aquella que aparece por la reactivación de focos latentes de infección, y que ha sido observada en pacientes que han emigrado de Latinoamérica hacia Europa o Norte América, donde la enfermedad no es endémica.

Actividades que implican la remoción de la tierra, como la agricultura, son el factor de riesgo importante de adquisición de la infección.

Las formas clínicas principales son:

1. Forma aguda o juvenil, observada en menos del 15% de los casos y caracterizada por compromiso del sistema monofagocítico con crecimiento de hígado, bazo y ganglios linfáticos, acompañado a menudo por múltiples lesiones infiltrativas en piel, a veces costrosas. Esta forma se presenta con mayor frecuencia en menores de 30 años y pacientes con alguna alteración inmune, incluyendo SIDA.

2. Forma crónica o del adulto, caracterizada por un importante compromiso pulmonar y lesiones extrapulmonares,

principalmente en mucosas, piel y glándula suprarrenal. Esta suele presentarse en cerca del 90% de los casos y probablemente representa reactivación endógena de la infección pasada. Radiológicamente se evidencia un extenso compromiso pulmonar infiltrativo bilateral de tipo alveolar e intersticial en campos medios y basales.

3. Forma residual o secuelar, que aparece luego del tratamiento eficaz, y que es consecuencia de la fibrosis que queda en pulmón y mucosas.^{5, 8, 9, 11, 12}

4. Las formas graves de la infección se presentan con pérdida de peso mayor al 10% del peso corporal total, insuficiencia respiratoria, compromiso del estado general, trastornos en la deglución, síntomas neurológicos y evidencia de compromiso suprarrenal, lo cual obliga a la hospitalización del paciente hasta su estabilización.

III. Diagnóstico

1. Visualización directa del hongo, en preparación en fresco con KOH o calcoflúor. Este método tiene una sensibilidad de 85 a 100%, dependiendo de la prueba, tipo de muestra, forma clínica y estado de tratamiento. Su sensibilidad aumenta con muestras repetidas.^{5, 13}

2. Examen histopatológico realizado con tinción de Hematoxilina y Eosina. Permite visualizar los granulomas con estructuras micóticas, algunas de ellas fagocitadas. Con tinción de Gomori o metenamina plata, que es la ideal, se puede visualizar mejor el hongo con su cápsula de color.^{5, 13}

3. Los cultivos en condiciones óptimas de procesamiento y con más de una muestra permiten el aislamiento del hongo en el 85% de los casos dentro de 20 a 30 días de realizado el cultivo. La siembra debe realizarse en medio Mycosel y Sabouraud a temperatura ambiente entre 20 a 25°C. Las colonias obtenidas requieren, para su confirmación, de la transformación a levadura mediada por temperatura.^{5, 13}

4. Pruebas inmunológicas. La medición de anticuerpos es útil en el diagnóstico y para seguimiento del tratamiento. El más simple

de los métodos es la inmunodifusión en gel de agar (IDGA), que permite demostrar anticuerpos en el 90% de los casos, si estos están reactivos. La presencia de anticuerpos es altamente específica y tiene elevado valor predictivo positivo. Los anticuerpos pueden persistir en el tiempo y disminuyen con el tratamiento antifúngico, por lo que sirven para evaluar la respuesta terapéutica. Las reacciones cruzadas con anticuerpos frente a otros antígenos, principalmente *H. capsulatum*, son raras con IDGA. La fijación del complemento cuantitativo es otra prueba de utilidad diagnóstica, que es más precisa para evaluar la respuesta terapéutica pero puede tener reacción cruzada con otros antígenos fúngicos.¹³

La demostración de antígenos circulantes de *P. brasiliensis* ofrece ventajas en los pacientes inmunocomprometidos, en quienes la producción anticuerpos es baja. La cuantificación de antígenos permite también hacer seguimiento de la eficacia del tratamiento al verificar que los antígenos disminuyen significativamente. Estas pruebas no están ampliamente disponibles aún ni son comerciales.¹⁵

5. Detección molecular. Las técnicas más comunes empleadas han sido la reacción en cadena de polimerasa (PCR), la PCR anidada y la PCR en tiempo real. Como blanco para la identificación a nivel molecular, se han usado regiones conservadas del ARN ribosomal (ARNr) y también genes conservados, principalmente, el gen que codifica proteína de 43 kDa. Estas pruebas no están disponibles comercialmente y han sido desarrolladas por distintos laboratorios de referencia, reportando sensibilidades altas (91 a 100%).^{5, 13, 16}

Un avance en el serodiagnóstico incluye la detección de anticuerpos contra antígenos recombinantes del *P. brasiliensis*, principalmente gp43, pb27 y proteína H5 de 87-kilodalton. La combinación de dos productos recombinantes incrementa la sensibilidad de la prueba a 92% y, su especificidad, a 88%.^{13, 15, 16}

IV. Tratamiento

1. Drogas disponibles

- Anfotericina B deoxicolato y formas lipídicas.

- Trimetoprima (TMP)/sulfametoxazol (SMX). Azoles: ketoconazol, itraconazol, voriconazol, isavuconazol y posaconazol.

2. Formas leves a moderadas

Estas formas clínicas se pueden tratar de manera ambulatoria con medicación oral. Itraconazol 200 mg por día por seis a nueve meses es una medicación de fácil administración y con buena tolerancia.

Trimetoprima/sulfametoxazol. TMP: 160-240 mg - SMX: 800-1200 mg dos veces/día en adultos por doce meses.

3. Formas graves

El tratamiento se debe iniciar siempre por vía intravenosa con anfotericina B o TMP/SMX. Debe mantenerse hasta lograr el control de las manifestaciones clínicas y debe continuar con tratamiento de sostén y manejo de comorbilidades (nutrición, tuberculosis, Addison, odontológico, parasitosis, infección VIH, etc). Se recomienda suspensión del tabaquismo.

4. Situaciones especiales

Embarazo: los azoles no pueden utilizarse durante el embarazo. En las primeras semanas, se puede usar anfotericina B. TMP/SMX se podrá administrar luego de las cuatro primeras semanas de embarazo y hasta una semana antes del parto, para evitar kernicterus.

Insuficiencia renal: itraconazol oral puede ser utilizado en esta situación. Se metaboliza en hígado y se excreta por bilis.

Insuficiencia hepática: cuando las transaminasas se incrementan más de cuatro veces, se debe ser cuidadoso con los azoles, pudiendo utilizar TMP/SMX.

Niños: TMP/SMX es la droga de elección por estar disponible en jarabe. La dosis debe adecuarse, con buena tolerancia y eficacia. Itraconazol solución podrá utilizarse en aquellos países donde se encuentre disponible.

Pacientes infectados con el VIH: su tratamiento se realizará igual que en el paciente seronegativo pero con una duración mínima de 12 meses en el caso de Itraconazol, y presencia de criterios de curación. Se aconseja continuar Itraconazol 200 mg/ d como terapia de mantenimiento hasta obtener recuentos de CD4 > 150 cels/mL como efecto de la terapia antiretroviral. No se ha definido el momento de inicio de terapia antiretroviral luego del inicio de antifúngico pero se aconseja retrasarla en caso de compromiso del SNC.

Triazoles alternativos como Voriconazol, Isavuconazol y Posaconazol han sido utilizados. En un estudio, Voriconazol presentó eficacia similar a itraconazol, con mayor incidencia de efectos colaterales.²¹ El uso de Voriconazol sería adecuado en pacientes con compromiso del sistema nervioso central, por su excelente distribución en este órgano. Isavuconazol fue evaluado en 10 pacientes y no fue efectivo en dos casos. Posaconazol fue utilizado también en pocos casos.¹⁷

La anfotericina B en complejo lipídico también fue utilizada como tratamiento inicial de Paracoccidioidomicosis. La dosis media diaria fue de 3,35mg/kg/d, con una duración media del tratamiento de 14 días y, después, continuada con Itraconazol ó TMP/SMX. El tratamiento fue eficaz y los principales efectos colaterales observados fueron anemia en el 50% de los pacientes, e insuficiencia renal aguda en 11%.²³

5. Criterios de curación

Clínicos: remisión de los síntomas sistémicos, cicatrización de las lesiones de piel y mucosas.

Radiológicos: estabilización de las lesiones, con desaparición de infiltrado inicial y presencia de cicatrices fibrosas y/o enfisematosas.

Inmunológicos: disminución de los títulos de fijación de complemento a niveles considerados cicatriciales (1:8 – 1:16); y estabilización observada en dos muestras recolectadas, una en un intervalo de seis meses, otra, posterior a la finalización del tratamiento.

| Tratamiento | | | | | |
|---|--|--|---|--|--|
| Antifúngico Vía de administración | TMP/SMX Oral/ intravenosa | Anfotericina B deoxicolato | Ketoconazol Oral* | Itraconazol Oral/ intravenosa | Voriconazol Oral/ intravenosa |
| Duración del tratamiento de acuerdo con el compromiso clínico | Leve: 12 meses Moderado: 18 a 24 meses | Hasta lograr tolerancia oral por parte del paciente | 9-12 meses | 6-9 meses | 6-9 meses |
| Dosis | Adultos: TMP: 160-240 mg SMX: 800-1200 mg Niños: TMP: 8-10 mg/kg SMX: 40-50 mg/kg, dos veces/día | 0,7-1 mg/kg/día 2 gramos dosis total (30 mg/kg dosis total) | 400-200 mg/día | Adultos: 600 mg/día por tres días (dosis de carga). Continuar 200-400 mg/día. Niños: >30/kg de peso y >5 años: 5-10 mg/kg/día | Dosis inicial: 400 mg cada doce horas el primer día. Después, 200 mg cada doce horas. Disminuir al 50% si el peso es <40 kg. |
| Efectos adversos | Leucopenia Cristales en orina Reacciones de hipersensibilidad | Nefrotoxicidad Hipokalemia Náuseas/vómitos Fiebre | Hepatotoxicidad Alteración hormonal Náuseas/vómitos | Náuseas/vómitos ↑Triglicéridos ↑Enzimas hepáticas | Alteración visual ↑Enzimas hepáticas Brote cutáneo Cefalea |
| Tasa de respuesta (%) | 80% | 70% | 90% | 94-98% | 88,6% |
| Tasa de recaída (%) | 30% | 25% | 11% | 3-5% | Ninguna en ocho semanas de seguimiento |
| Nivel de evidencia | A1 ¹⁵⁻¹⁸ | A1 ¹⁵⁻¹⁸ | A1 ¹⁵⁻²⁰ | A1 ¹⁵⁻²⁰ | A1 ²¹ |

* En Julio de 2013, la FDA restringió la utilización del ketoconazol como un fármaco de último recurso, ya que existen otros antifúngicos que son superiores y con menos efectos adversos.

Clasificación de las formas crónicas de paracoccidioidomicosis según su gravedad²⁴

| Hallazgo | Gravedad | |
|--|----------------------------|--|
| | Moderada | Grave (tres o más) |
| Compromiso del estado general y nutricional | Ausente o presente (leve) | Presente (severo) |
| Compromiso pulmonar y tegumentario | Ausente o presente (leve) | Presente (severo) |
| Tipo de adenomegalia | Inflamatoria no supurativa | Tumoral, supurativa |
| Compromiso de otros órganos | Ausente | Presente (suprarrenales, SNC, digestivo, óseo, etc.) |
| Niveles séricos de anticuerpos | Bajos | Elevados |

**Las formas moderadas se presentan con formaciones entre los extremos leve a moderado.*

***El compromiso exclusivo del sistema nervioso central solamente puede caracterizar una forma grave sin que exista compromiso de otro órgano.*

Bibliografía

1. Restrepo A, Gómez BL, Tobón A. Paracoccidioidomycosis: Latin America's own fungal disorder. *Curr Fungal Infect Rep.* (2012). 6 (4): 303-11.
2. Colombo AL, Tobón A, Restrepo A, et al. Epidemiology of endemic systemic fungal infections in Latin America. *Med Mycol.* (2011). 49 (8): 785-98.
3. Teixeira MD, Theodoro RC, Oliveira FF, Machado GC, Hahn RC, Bagagli E, et al. *Paracoccidioides lutzi* sp. nov.: biological and clinical implications. *Med Mycol.* (2013). Jun 14.
4. Restrepo A, Tobón AM. *Paracoccidioides brasiliensis*, (cap 269). In: Mandell GL, Bennett JE, Doling R, editors. *Mandell, Douglas and Bennett's Principles and practice of infectious diseases*. 8th ed. Philadelphia, USA: Elsevier. (2015). p. 2995-3002.
5. Bagagli E, Franco M, Bosco SM, et al. High frequency of *Paracoccidioides brasiliensis* infection in armadillo (*Dasypus novemcinctus*): an ecological study. *Med Mycol.* (2003). 41 (3): 217-23.
6. Restrepo A, McEwen JG, Castañeda E. The habitat of *Paracoccidioides brasiliensis*: how far from solving the riddle? *Med Mycol.* (2001). 39 (3): 232-41.
7. Marques SA. Paracoccidioidomycosis: epidemiological, clinical, diagnostic and treatment up-dating. *An Bras Dermatol.* (2013). 88 (5): 700-11.
8. Nucci M, Colombo AL, Queiroz-Telles FQ. Paracoccidioidomycosis. *Curr Fungal Infect Reports.* (2009). 3 (1): 315-20.

9. Rios-Gonçalves AJ, Londero AT, Terra GMF, et al. Paracoccidioidomycosis in children in the State of Rio de Janeiro (Brazil). Geographic distribution and the study of a "reservarea." *Rev Inst Med Trop São Paulo.* (1998). 40 (1): 11-3.
10. Barreto MM, Marchiori E, Amorim VB, et al. Thoracic paracoccidioidomycosis: radiographic and CT findings. *Radiographics.* (2012). 32 (1): 71-84.
11. Tobón AM, Agudelo CA, Osorio ML, et al. Residual pulmonary abnormalities in adult patients with chronic paracoccidioidomycosis: prolonged follow-up after itraconazole therapy. *Clin Infect Dis.* (2003). 37: 898-904.
12. Teles FR, Martins ML. Laboratorial diagnosis of paracoccidioidomycosis and new insights for the future of fungal diagnosis. *Talanta.* (2011). 85 (5): 2254-64.
13. de Camargo ZP. Serology of paracoccidioidomycosis. *Mycopathologia.* (2008). 165 (4-5): 289-302.
14. Gómez BL, Figueroa JI, Hamilton AJ, et al. Antigenemia in patients with paracoccidioidomycosis: detection of the 87-kilodalton determinant during and after antifungal therapy. *J Clin Microbiol.* (1998). 36 (11): 3309-16.
15. Shikanai-Yasuda MA, Benard G, Higaki Y, et al. Randomized trial with itraconazole, ketoconazole and sulfadiazine in paracoccidioidomycosis. *Med Mycol.* (2002). 40 (4): 411-7.
16. Shikanai-Yasuda MA, Telles Filho FQ, Mendes RP, et al. Consenso em paracoccidioidomycose. *Rev Soc Bras Med Trop.* (2006). 39 (3): 297-310.
17. Froes H, Coligiorne RB. Fundamentals of paracoccidioidomycosis treatment. *Drug Develop Res.* (2011). 72 (6): 528-37.

18. Mendes RP, Negroni R, Arachevala A. Treatment and control of cure. In: Franco M, Lacaz CS, Restrepo A, Del Negro G, eds. *Paracoccidioidomycosis*. Boca Ratón, FL: CRC Press. 1994:373–87 Residual Pulmonary Abnormalities in Adult Patients with Chronic Paracoccidioidomycosis: Prolonged Follow-Up after Itraconazole Therapy (PDF Download Available). Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/10412300_Residual_Pulmonary_Abnormalities_in_Adult_Patients_with_Chronic_Paracoccidioidomycosis_Prolonged_Follow-Up_after_Itraconazole_Therapy [accessed Apr 17, 2017].
19. Naranjo MS, Trujillo M, Múnera M, Gómez I, Restrepo A. Treatment of Paracoccidioidomycosis with Itraconazole. *J Med Vet Mycol*. (1990). 28: 67-76.
20. Tobón AM, Gómez I, Franco L, Restrepo A. Seguimiento posterapia en pacientes con Paracoccidioidomycosis tratados con Itraconazol. *Rev Colomb Neumol*. (1995). 7: 74-78.
21. Queiroz-Telles F, Goldani LZ, Schlamm HT, et al. An open-label comparative pilot study of oral voriconazole and itraconazole for long-term treatment of paracoccidioidomycosis. *Clin Infect Dis*. (2007). 45 (11): 1462-9.
22. Miceli MH, Kauffman CA. Isavuconazole: A New Broad-Spectrum Triazole Antifungal Agent. *Clin Infect Dis*. (2015). Nov 15. 61 (10): 1558-65.
23. Pecanha P, Souza Stella, Falqueto A. Amphotericin B lipid complex in the treatment of severe paracoccidioidomycosis: a case series. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2016. October. 48 (4): 428-430.
24. Mendes RP. The gamut of clinical manifestations. In: Franco M, Lacaz CS, Restrepo-Moreno A, Del Negro G. *Paracoccidioidomycosis*. Boca Ratón: CRC Press. (1994). p. 233-58.



ESPOROTRICOSIS

Beatriz Bustamante

Coordinadora del Laboratorio de Micología Clínica
Instituto de Medicina Tropical, Alexander von Humboldt
Lima, Perú

Silvio Alencar Marques

Médico Dermatólogo
Docente de la Universidad Estatal Paulista
Botucatu (SP), Brasil

I. Introducción

Esporotricosis es una enfermedad ocasionada por diferentes especies del complejo *Sporothrix*, incluyendo *S. schenckii sensu stricto*, *S. mexicana*, *S. globosa*, *S. brasiliensis* y *S. luriei*. En modelo murino, *S. schenckii sensu stricto* y *S. brasiliensis* son especies más virulentas que *S. mexicana* y *S. globosa*.^{1, 3, 4}

La enfermedad tiene una distribución mundial aunque en las últimas décadas ha sido reportada principalmente en países de América Latina y Asia.⁵

En América Latina, los países con mayor número de casos reportados son Brasil (con más de 4100 casos entre 1997 y 2011, asociados a una epidemia zoonótica), Perú (que tiene un área hiperendémica con 156 casos/100.000 habitantes), Venezuela, México, Colombia y Guatemala.⁶⁻¹¹

En las áreas endémicas, la forma cutánea predomina en adultos entre 20 a 60 años, de sexo masculino, relacionados con actividades agrícolas.

La adquisición de *S. schenckii* ocurre a partir de inoculación por trauma (localizaciones cutáneas y articulares) con material contaminado como astillas, musgo, espinas o heno; por mordedura o rasguño de un animal con patas, pico, boca u otra

parte de su cuerpo contaminada con el agente etiológico; por vía aérea mediante inhalación de las conidias (forma pulmonar). Una vez adquirido el hongo por cualquiera de estas vías, puede diseminarse a otros órganos por continuidad o por vía hematogena. Entre 21 y 89% de los pacientes recuerdan haber tenido algún trauma con localización cutánea previo al inicio de la enfermedad.^{12,13}

Los siguientes son factores de riesgo para la localización pulmonar y la forma sistémica: alcoholismo; infección por VIH; diabetes mellitus; cirrosis hepática; casos esporádicos posteriores a trasplante renal y del uso de tacrolimus o esteroides.¹⁴⁻¹⁸ Sobre la patogénesis de la enfermedad, se sabe que la propiedad de adhesión del hongo a las células del huésped es decisiva para el inicio de la diseminación de la enfermedad. Además, investigaciones anteriores han sugerido que la presencia de melanina en la pared celular de las conidias de *S. schenckii* podría proteger a estas conidias de la agresión de los macrófagos del huésped, así como del daño oxidativo.^{19, 20} Los estudios en ratas han mostrado que un aislado pigmentado logró mayor capacidad de invasión en el tejido que el aislado albino, y promovió la formación de granulomas multifocales.²¹ Recientemente, se ha encontrado que existen diferentes grados de virulencia entre las especies *S. schenckii* s. str., *S. brasiliensis* y *S. globosa*; y que la disminución de células CD8+ T cells en sangre de pacientes con esporotricosis estaría asociada con la severidad de la enfermedad.²²⁻²⁴

II. Manifestaciones clínicas

La forma cutánea es la más frecuente. La variante clínica linfocutánea se diagnóstica en el 46 a 97% de los casos; la cutánea fija, en 0 a 48%; la cutánea diseminada, en 0 a 9%.

Las presentaciones extracutáneas se clasifican en localizadas o unifocales y diseminadas.

La forma pulmonar unifocal se presenta especialmente en pacientes con enfermedad pulmonar previa como enfermedad obstructiva pulmonar crónica, o con una enfermedad de fondo como diabetes mellitus, enfermedad hepática crónica o sida.

Presenta síntomas respiratorios y sistémicos inespecíficos con registro en la radiología de imágenes cavitadas.¹⁴

La afección articular unifocal se produce por contigüidad a una lesión cutánea o por diseminación hematogena. Es poco frecuente y afecta generalmente a personas del sexo masculino con comorbilidades: síndromes linfoproliferativos o abuso de ingesta de alcohol.²⁷ Las articulaciones más afectadas son rodilla, muñeca y codo, que presentan tumefacción y dolor articular.

La afección ósea también es una presentación inusual. Osteomielitis por *S. schenckii* se presenta sobre todo en personas de sexo masculino, con una edad promedio de 46 años, con antecedente de trauma o presencia de alguna inmunosupresión que puede incluir infección por VIH o alcoholismo. Cualquier hueso puede ser afectado, localizándose la enfermedad con mayor frecuencia en la tibia, seguida por los huesos de la mano.^{25, 26}

Las formas sistémica y meníngea son poco frecuentes. Aparecen en pacientes con alguna comorbilidad como infección por VIH, malignidad hematológica o trasplante renal.^{15, 28, 29}

III. Diagnóstico

El examen micológico directo y la histopatología tienen poco valor como ayuda diagnóstica pues las levaduras de *Sporothrix* son raramente visualizadas. El cultivo es considerado el «estándar de oro». El 89% de aislados crecen en los primeros ocho días y, el 11% restante, dentro de los 29 días.⁶ Los métodos de biología molecular, entre ellos, el PCR-RFLP del gen de calmodulina, son utilizados para la identificación de la especie del complejo *Sporothrix*.³⁰ La identificación de la especie prevalente es importante para la adecuada correlación clínica y respuesta terapéutica entre las diversas especies.

La prueba de ELISA, que utiliza la fracción antigénica denominada SsCBF (*Sporothrix schenckii* Con A Binding Fraction), ha mostrado una sensibilidad de 90% y una especificidad de 80% cuando se han evaluado sueros de pacientes con diagnóstico definitivo de esporotricosis y de otras micosis; pero esta prueba aún no está disponible comercialmente.³¹

IV. Diagnóstico diferencial

La forma linfocutánea puede confundirse más frecuentemente con infecciones cutáneas producidas por *Mycobacterium marinum*, *Leishmania braziliensis* y *Nocardia brasiliensis*. Más raramente habrá que diferenciarlas del síndrome linfocutáneo piogénico, de lesiones metastásicas de carcinoma de células escamosas y de aquellas ocasionadas por hongos patógenos como *Coccidioides immitis*, *Cryptococcus neoformans*, *Histoplasma capsulatum*, *Blastomyces dermatitidis*, *Pseudallescheria boydii* y especies de *Fusarium*.

La forma cutánea fija caracterizada por lesiones polimorfas puede confundirse con una amplia variedad de lesiones infecciosas (tales como leishmaniasis, tuberculosis cutánea, cromoblastomycosis), lesiones neoplásicas o úlceras crónicas no infecciosas.

La forma cutánea diseminada se presenta con múltiples lesiones polimorfas no dolorosas (pápulas, úlceras, nódulos, placas) en diferentes partes del cuerpo; y debe ser diferenciada de lesiones presentes en otras infecciones fúngicas (dermatofitosis, paracoccidioidomycosis, histoplasmosis), inflamatorias (vasculitis, pioderma gangrenoso, psoriasis, prurigo nodular) o de infección por *Mycobacterium* spp.

IV. Tratamiento

Todos los pacientes necesitan algún tipo de tratamiento ya que la resolución espontánea de la forma cutánea es rara.³² No hay suficientes estudios clínicos adecuadamente diseñados para evaluar los tratamientos de esta enfermedad y sus variantes clínicas. Las recomendaciones se sustentan en datos de ensayos clínicos de etiqueta abierta, estudios retrospectivos unicéntricos, estudios para encontrar la dosis y en opiniones de expertos.

Antifúngicos disponibles y eficacia clínica

- **Ioduro de potasio en solución saturada (IKSS):** en América Latina, en ciudades de Brasil, Perú,

Venezuela, Colombia y Guatemala, continúa siendo usado como primera opción.^{6, 8, 10, 11} Sólo es efectivo para las formas cutáneas de esporotricosis y su bajo costo hace que sea el tratamiento de elección en países en vías de desarrollo. La mayoría de los pacientes con la enfermedad cutánea curan antes del tercer mes de tratamiento. Los eventos adversos más frecuentes son náuseas, vómitos, dolor abdominal y sabor metálico. Se describen eventos adversos serios que motivan la suspensión del tratamiento en un 7% de los casos, como urticaria o eritema nodoso leproso.³³

Se ha comparado dos esquemas de administración de dosis única diaria y de tres dosis al día, con eficacia similar (89% vs. 89,7% de cura), y sin diferencia significativa en la frecuencia de eventos adversos. El esquema de una sola dosis podría aumentar la adherencia a esta terapia.³³

- **Itraconazol:** es la droga de elección para la forma cutánea.³⁴ Su alto costo limita el uso generalizado en las áreas con gran presencia de casos. No existe ensayos clínicos multicéntricos. Estudios publicados en Brasil con dosis de 100 mg de itraconazol mostraron una tasa de cura de 80 a 92% con un tiempo promedio de tratamiento de 84 días.^{35,37} Hay reportes de Japón, Uruguay y Colombia que, con la misma dosis, registran respuestas de 86,6 a a100%, con un tiempo de curación de entre 57 y 130 días.³⁸⁻⁴¹ Otros estudios evaluaron itraconazol a dosis de 200 mg/día en un número pequeño de pacientes, con eficacia de 79,2 a 91,7% a los tres y seis meses, con un tiempo promedio para lograr la cura de 84 y 38 días respectivamente.^{41,42} La administración de itraconazol en pulsos fue estudiada en series pequeñas. Se evaluaron la eficacia y seguridad de pulsos de 200 mg de itraconazol dos veces al día por una semana, seguidos de tres semanas sin terapia, repitiendo el esquema hasta la cura, comparando con 100 mg de itraconazol dos veces al día. La eficacia y la seguridad en ambos esquemas fueron similares. No se encontró diferencia

estadísticamente significativa ($P > 0,05$).^{42, 43} Aunque itraconazol no ha sido evaluado en las formas extracutáneas o sistémicas de esporotricosis, su uso se recomienda en aquellos pacientes no inmunocomprometidos que presentan las formas clínicas osteoarticular y pulmonar no severa.³⁴

- **Terbinafina:** es la única droga que ha sido evaluada en un estudio multicéntrico, aleatorizado y doble ciego, en dosis de 500 y 1000 mg/día en pacientes con enfermedad cutánea. En este estudio, el porcentaje de cura fue estadísticamente mayor en el grupo de 1000 mg/día (87% vs. 52%), y las recaídas a los seis meses de seguimiento ocurrieron en el grupo que recibió 500 mg/día.⁴⁴ La dosis de 250 mg/día fue comparada con itraconazol 100 mg/día en un estudio unicéntrico en 55 pacientes con esporotricosis cutánea, siendo la tasa de repuesta de 92,7%, similar a la del grupo de itraconazol.²⁹ Una efectividad de 86% fue descrita en pacientes que tenían contraindicado el itraconazol.⁴⁵ No existen reportes del uso de terbinafina en las formas extracutáneas o diseminadas y sistémicas.
- **Fluconazol:** no se recomienda para el tratamiento de esporotricosis. Los estudios in vitro han mostrado ausencia de la actividad de fluconazol contra las especies de *Sporothrix*^{46, 47} aunque hay reportes de tratamientos de casos aislados curados con dosis de 150-200 mg/semana.⁴⁸⁻⁵⁰
- **Anfotericina B:** disponible como deoxicolato o formulación lipídica, ha mostrado tener variable actividad in vitro contra diferentes especies del género *Sporothrix*.⁴⁷ Se recomienda su uso en casos de localización extracutánea o en pacientes con la forma sistémica, en inmunocomprometidos y en enfermedad severa.
- **Posaconazol y voriconazol:** ninguno de estos dos nuevos azoles ha sido hasta el momento evaluado en esta enfermedad en humanos. Estudios in vitro han encontrado

que posaconazol tiene una mejor actividad en relación con anfotericina B e itraconazol contra cepas de *S. schenckii*, mientras voriconazol tiene pobre actividad contra este hongo.⁵¹⁻⁵³

- **Hipertermia:** su eficacia se basa en observaciones no experimentales de pacientes con enfermedad cutánea, utilizando diferentes métodos como baños con agua caliente, compresas y otros dispositivos que logren mantener una temperatura de 42 a 45 °C en la lesión durante 30 minutos, tres veces diarias durante tres meses. Este método puede utilizarse en pacientes embarazadas o durante la lactancia, en enfermedad cutánea localizada y también como coadyuvante en lesiones cutáneas fijas.

V. Recomendaciones de tratamiento

Recomendaciones para el tratamiento de esporotricosis cutánea en adultos

- El tratamiento de elección es 100-200 mg/día de itraconazol, hasta 15-30 días posteriores a la cura clínica (A-II). En los pacientes que, después de cuatro semanas de itraconazol, no muestren mejoría, se debe verificar su concentración en plasma y, si es necesario, aumentar la dosis a 200 mg dos veces al día (A-II).
- Ioduro de potasio en solución saturada (1 gr/ml), iniciando con cinco gotas tres veces al día, aumentando la dosis diariamente de acuerdo a la tolerancia, a razón de tres gotas adicionales a cada dosis, hasta alcanzar un balance entre mejora clínica y la tolerancia (A-II). La dosis máxima es de 40-50 gotas tres veces al día (no siempre es necesario llegar a esta dosis). Es recomendable administrarla diluida en agua, jugo de frutas o leche para atenuar la irritación gástrica.

- Terbinafina a dosis de 500 mg dos veces al día (A-II). Los pacientes pueden iniciar con dosis de 250 mg diarios y, si después de cuatro semanas de tratamiento, no hay evidencia de mejoría, se aumentará la dosis a 500 o 1000 mg diarios (B-III). El tratamiento de las formas cutáneas debe continuar hasta 15 a 30 días posteriores a la cura clínica de las lesiones.

Recomendaciones para el tratamiento de formas extracutáneas y sistémicas

Forma unifocal pulmonar primaria

El tratamiento quirúrgico con resección completa de la lesión, más tratamiento con itraconazol 400 mg/día, ha mostrado mejores respuestas que la utilización aislada del antifúngico^{14, 54} aunque se han reportado algunos casos de enfermedad unifocal pulmonar con lesión cavitaria única que han respondido favorablemente al tratamiento con itraconazol 400 mg/día solamente.^{55,56}

Se recomienda tratamiento con itraconazol 200 mg dos veces al día concomitante con resección quirúrgica en la enfermedad moderada a grave, con una duración dependiente de la respuesta clínica (B-III). En casos leves, se puede considerar solamente el uso de itraconazol (A-III). En casos severos con rápida progresión de la enfermedad o en pacientes inmunosuprimidos, se sugiere iniciar con anfotericina B deoxicolato a 0,7-1 mg/kg/día hasta observar mejoría, consolidando el tratamiento con itraconazol 200 mg dos veces al día por un mínimo de doce meses (B-III).^{34, 60} El uso de formulaciones lipídicas de anfotericina B a 3-5 mg/kg/día es recomendado con el fin de disminuir la toxicidad de la formulación con deoxicolato.³⁴

Forma unifocal osteoarticular

En una serie de doce pacientes, se ha utilizado itraconazol en dosis de 200-400 mg, durante seis a doce meses, con recaídas frecuentes.⁵⁷ Por otro lado, la cura clínica reportada al tratar los

pacientes con anfotericina B ha sido de entre 16 a 74%.^{58, 59} Se recomienda itraconazol a dosis de 200 mg dos veces al día hasta por lo menos doce meses (A-III).

Formas meníngeas y sistémicas

El escaso número de pacientes reportados con estas formas clínicas no permite determinar el mejor esquema de tratamiento. Se recomienda iniciar el tratamiento con anfotericina B, a dosis de 5 mg/kg/día para la formulación lipídica y de 0 a 7-1 mg/kg/día en caso de usar la formulación con deoxicolato (B-III). Una vez que haya mejoría clínica, se debe continuar con itraconazol a dosis de 200 mg dos veces al día por al menos doce meses.³⁴

Situaciones especiales

- **Población pediátrica:** la dosis inicial de IKSS en niños es de una gota tres veces al día, aumentando paulatinamente hasta un máximo de una gota por Kg de peso corporal sin exceder las 40-50 gotas tres veces al día (B-III). La dosis de itraconazol para las formas cutáneas es de 2,5-5 mg/kg dos veces al día hasta un máximo de 200 mg dos veces al día. Si no se observa mejoría, se recomienda monitorera las concentraciones plasmáticas de itraconazol (B-III).
- **Pacientes con infección por VIH:** esporotricosis es una complicación rara en pacientes con infección por VIH. Las recomendaciones se basan solo en reportes de casos.^{15, 62} Debe descartarse compromiso sistémico en estos pacientes. Se recomienda itraconazol 200 mg/día en pacientes sin enfermedad grave y, cuando no haya respuesta a esta dosis o se presenten lesiones unifocales articulares, la dosis se debe incrementar a 200 mg dos veces al día (B-III). En casos de formas extracutáneas graves o inmunocompromiso severo, se debe iniciar tratamiento con anfotericina B deoxicolato a dosis de 0,7-1 mg/kg/día o en formulación lipídica a dosis de 3-5 mg/kg/día hasta obtener mejoría clínica, continuando con itraconazol a dosis de 200 mg dos veces al día durante doce meses (B-III).

- **Gestantes:** terbinafina, itraconazol e IKSS son considerados drogas de categoría B, C y D, respectivamente, para las gestantes,⁶³ por lo cual se recomienda que las pacientes con las formas cutáneas inicien el tratamiento por vía oral al finalizar el embarazo. Durante la gestación se puede optar por termoterapia.
- En caso de esporotricosis diseminada se puede utilizar anfotericina B (categoría B). No existen datos sobre los efectos en el lactante, sin embargo, por su baja biodisponibilidad oral no causa eventos adversos, pudiendo usarse en las pacientes que dan lactancia materna.

VI. Medidas preventivas

En áreas endémicas, se evitará la exposición directa con el agente etiológico, utilizando guantes para las actividades que involucren material proveniente de suelo y plantas. En las áreas con epidemias relacionadas a contacto con gatos infectados, es recomendable el lavado de manos con soluciones de povidona yodada o clorhexidina y, adicionalmente, el uso de guantes para la manipulación de los animales, siendo clave el establecimiento de programas para el control de la enfermedad.⁶⁴

Bibliografía

1. Arrillaga-Moncrieff I, Capilla J, Mayayo E, Marimon R, Mariné M, Gené J, et al. Different virulence levels of the species of *Sporothrix* in a murine model. *Clin Microbiol Infect.* (2009). 15: 651-5.
2. Zhou X, Rodrigues AM, Feng P, de Hoog GS. Global ITS diversity in the *Sporothrix schenckii* complex. *Fungal diversity.* (2013). 16: 153-165.
3. Oliveira MME, Almeida-Paes R, Muniz MM, Barros MBL, Gutierrez-Galhardo MC, Zancopé-Oliveira RM. Sporotrichosis caused by *Sporothrix globosa* in Rio de Janeiro, Brazil: case report. *Mycopathologia.* (2010). 169: 359-63.
4. Rodrigues AM, de Hoog S, de Camargo ZP. Emergence of pathogenicity in the *Sporothrix schenckii* complex. *Med Mycol.* (2013). 51: 405-412.
5. Bustamante B, Campos PEC. Endemic sporotrichosis. *Current Opin Infect Dis.* (2001). 14: 145-9.
6. Pappas PG, Tellez I, Nolzco D, et al. Sporotrichosis in Perú: Description of a Hyperendemic area. *Clin Infect Dis.* (2000). 30: 65-70.
7. Silva MB, Costa MM, Torres CC, Galhardo MC, Valle AC, Magalhães MdeA, et al. Urban sporotrichosis: a neglected epidemic in Rio de Janeiro, Brazil. *Cad Saúde Pública.* (2012). 28: 1867-80.
8. Mata-Essayag S, Delgado A, Colella MT, Landaeta-Nezer ME, Rosello A, Pérez de Salazar C, et al. Epidemiology of sporotrichosis in Venezuela. *Int J Dermatol.* (2013). 52: 974-80.
9. Munguia R, Romo Y, Castañeda E, Velázquez M, Espinoza A. Epidemiología de esporotricosis en el Municipio de Huauchinango, Puebla. *Enf Inf Microbiol.* (2007). 27: 38-43.
10. Castro LA. Cutaneous Sporotrichosis: experience of tertiary care hospital in Cali, Colombia. *Iatreia.* (2013). 26: 153-159.

11. Martínez Herrera E, Alas R, Greenberg R, De León S, Arenas G. Sporotrichosis: Estudio epidemiológico y micológico de 16 casos en Guatemala. *Dermatológica CMQ.* (2009). 7: 9-12.
12. Takenaka M, Yoshizaki A, Utani A, Nishimoto K. A survey of 165 sporotrichosis cases examined in Nagasaki prefecture from 1951 to 2012. *Mycoses.* (2014). 57: 294-8.
13. Bhutia PY, Gurung S, Yegneswaran PP, Pradhan J, Pradhan U, Peggy T, et al. A case series and review of sporotrichosis in Sikkim. *J Infect Dev Ctries.* (2011). 5: 603-8.
14. Aung AK, Teh BM, McGrath C, Thompson PJ. Pulmonary sporotrichosis: case series and systematic analysis of literature on clinico-radiological patterns and management outcomes. *Med Mycol.* (2013). 51: 534-44.
15. Bustamante B, Lama JR, Mosquera C, Soto L. Sporotrichosis in Human Immunodeficiency Virus Infected Peruvian Patients: Two Case Reports and Literature Review. *Infect Dis Clin Pract.* (2009). 17: 78-83.
16. Fonseca-Reyes S, López Maldonado FJ, Miranda-Ackerman RC, Vélez-Gómez E, Álvarez-Íñiguez P, Velarde-Rivera FA, et al. Extracutaneous sporotrichosis in a patient with liver cirrhosis. *Rev Iberoam Micol.* (2007). 24: 41-3.
17. Tochigi M, Ochiai T, Mekata C, Nishiyama H, Anzawa K, Kawasaki M. Sporotrichosis of the face by autoinoculation in a patient undergoing tacrolimus treatment. *J Dermatol.* (2012). 39: 796-8.
18. Gewehr P, Jung B, Aquino V, Manfro RC, Spuldaro F, Rosa RG, et al. Sporotrichosis in renal transplant patients. *Can J Infect Dis Med Microbiol.* (2013). Summer. 24: e47-9.
19. Romero-Martínez R, Wheeler M, Guerrero-Plata A, Rico G, Torres- Guerrero H. Biosynthesis and functions of melanin in *Sporothrix schenckii*. *Infect Immun* (2000). 68: 3696-3703.

20. Morris-Jones R, Youngchim S, Gómez BL, Aisen P, Hay RJ, Nosanchuk JD, Casadevall A, Hamilton AJ. Synthesis of melanin-like pigments by *Sporothrix schenckii* in vitro and during mammalian infection. *Infect Immun.* (2003). 71: 4026-4033.
21. Madrid IM, Xavier MO, Mattei AS, Fernandes CG, Guim TN, Santin R, Schuch LF, Nobre M de O, Araújo Meireles MC. Role of melanin in the pathogenesis of cutaneous sporotrichosis. *Microbes Infect.* (2010). 12: 162-165.
22. Arrillaga-Moncrieff I, Capilla J, Mayayo E, Marimon R, Mariné M, Gené J, et al. Different virulence levels of the species of *Sporothrix* in a murine model. *Clin Microbiol Infect.* (2009). 15: 651-655.
23. Arrillaga-Moncrieff I, Capilla J, Fernández AM, Fariñas F, Mayayo E. Diferencias en la patogenicidad del complejo de especies *Sporothrix* en un modelo animal. *Patología.* (2010). 48: 82-87.
24. Zhu M, Xu Y, An L, Jiang J, Zhang X, Jiang R. Lower percentage of CD8+ T cells in peripheral blood of patients with sporotrichosis. *Hum Immunol.* (2016). 77: 576-9.
25. Lederer HT, Sullivan E, Crum-Cianflone NF. Sporotrichosis as an unusual case of osteomyelitis: A case report and review of the literature. *Medical Mycology Case Reports.* (2016). 11: 31-35.
26. Gladstone JL, Littman ML. Osseous sporotrichosis. Failure of treatment with potassium iodide and sulfadimethoxine and success with amphotericin B. *Am J Med.* (1971). 51: 121-133.
27. Badley AD, van Scoy RE. Long-term follow-up of multifocal osteoarticular sporotrichosis treated with itraconazole. *Clin Infect Dis.* (1996). 23: 394-5.
28. Gullberg RM, Quintanilla A, Levin ML, et al. Sporotrichosis: recurrent cutaneous, articular, and central nervous system infection in a renal transplant recipient. *Rev Infect Dis.* (1987). 9: 369-375.

29. Bunce PE, Yang L, Chun S, et al. Disseminated sporotrichosis in a patient with hairy cell leukemia treated with amphotericin B and posaconazole. *Med Mycol.* (2012). 50: 197-201.
30. Oliveira MM, R A-P, Gutierrez-Galhardo MC, et al. Molecular identification of the *Sporothrix schenckii* complex. *Rev Iberoam Micol.* (2014). 31: 2-6.
31. Bernardes-Engemann AR, Costa RC, Miguens BR, Penha CV, Neves E, Pereira BA, et al. Development of an enzyme-linked immunosorbent assay for the serodiagnosis of several clinical forms of sporotrichosis. *Med Mycol.* (2005). 43: 487-93.
32. Almeida Jr HL, Lttnin CB, Barbosa JL, et al. Spontaneous resolution of zoonotic sporotrichosis during pregnancy. *Rev Inst Med Trop São Paulo.* (2009). 51: 237-8.
33. Cabezas C, Bustamante B, Holgado W, Begué R. Treatment of cutaneous sporotrichosis with one daily dose of potassium iodide. *Pediatr Infect Dis J.* (1996). 15: 352-4.
34. Kauffman CA, Bustamante B, Chapman SW, Pappas PG. Infectious Diseases Society of America. Clinical practice guidelines for the management of sporotrichosis: 2007 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* (2007). 45: 1255-65.
35. Barros MB, Schubach Ade O, do Valle AC, Gutierrez Galhardo MC, Conceição-Silva F, Schubach TM, et al. Cat-transmitted sporotrichosis epidemic in Rio de Janeiro, Brazil: description of a series of cases. *Clin Infect Dis.* (2004). 38: 529-35.
36. de Lima Barros MB, Schubach AO, de Vasconcellos Carvalhaes de Oliveira R, Martins EB, Teixeira JL, Wanke B. Treatment of cutaneous sporotrichosis with itraconazole--study of 645 patients. *Clin Infect Dis.* (2011). 52: e200-6.
37. Francesconi G, Francesconi do Valle AC, Passos SL, de Lima Barros MB, de Almeida Paes R, Curi AL, et al. Comparative study of 250 mg/day terbinafine and 100 mg/day itraconazole for the treatment of cutaneous sporotrichosis. *Mycopathologia.* (2011). 171: 349-54.

38. Noguchi H, Hiruma M, Kawada A. Case report. Sporotrichosis successfully treated with itraconazole in Japan. *Mycoses*. (1999). 42: 571-6.
39. Takenaka M, Sato S, Nishimoto K. Survey of 155 sporotrichosis cases examined in Nagasaki Prefecture from 1951 to 2007. *Nihon Ishinkin Gakkai Zasshi*. (2009). 50: 101-8.
40. Restrepo A, Robledo J, Gómez I, Tabares AM, Gutiérrez R. Itraconazole therapy in lymphangitic and cutaneous sporotrichosis. *Arch Dermatol*. (1986). 122: 413-7.
41. Conti Diaz IA, Civila E, Gezuele E, Lowinger M, Calegari L, Sanabria D. Treatment of human cutaneous sporotrichosis with itraconazole. *Mycoses*. (1992). 35: 153-6.
42. Song Y, Zhong SX, Yao L, Cai Q, Zhou JF, Liu YY, Huo SS, Li SS. Efficacy and safety of itraconazole pulses vs. continuous regimen in cutaneous sporotrichosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. (201). 25: 302-5.
43. Bonifaz A, Fierro L, Saúl A, Ponce RM. Cutaneous sporotrichosis. Intermittent treatment (pulses) with itraconazole. *Eur J Dermatol*. (2008). 18: 61-4.
44. Chapman SW, Pappas P, Kauffmann C, Smith EB, Dietze R, Tiraboschi-Foss N, Restrepo A, Bustamante B, Opper C, Emady-Azar S, Bakshi R. Comparative evaluation of the efficacy and safety of two doses of terbinafine (500 and 1000 mg/day) in the treatment of cutaneous or lymphocutaneous sporotrichosis. *Mycoses*. (2004). 47: 62-68.
45. Francesconi G, Valle A, Passos S, Reis R, Galhardo MC. Terbinafine (250 mg/day): an effective and safe treatment of cutaneous sporotrichosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* (2009). 23: 1273-6.
46. Ottonelli Stopiglia CD, Magagnin CM, Castrillón MR, Mendes SD, Heidrich D, Valente P, et al. Antifungal susceptibilities and identification of species of the *Sporothrix schenckii* complex isolated in Brazil. *Med Mycol*. (2014). 52: 56-64.

47. Rodrigues AM, de Hoog GS, de Cássia Pires D, Brihante RS, Sidrim JJ, Gadelha MF, et al. Genetic diversity and antifungal susceptibility profiles in causative agents of sporotrichosis. *BMC Infect Dis.* (2014). 23 (14): 219.
48. Ghodsi SZ, Shams S, Naraghi Z, Daneshpazhooh M, Akhyani M, Arad S, et al. Case report. An unusual case of cutaneous sporotrichosis and its response to weekly fluconazole. *Mycoses.* (2000). 43 (1-2): 75-7.
49. Yoshida M, Hiruma M, Tezuka T. A case of sporotrichosis treated successfully with oral fluconazole 200 mg once weekly. *Mycoses.* (1994). 37: 281-3.
50. Kauffman CA, Pappas PG, McKinsey DS, Greenfield RA, Perfect JR, Cloud GA, et al. Treatment of lymphocutaneous and visceral sporotrichosis with fluconazole. *Clin Infect Dis.* (1996). 22: 46-50.
51. Marimon R, Serena C, Gene J, Cano J, Guarro J. *In vitro* antifungal susceptibilities of five species of *Sporothrix*. *Antimicrob Agents Chemother.* (2008). 52: 732-4.
52. 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: 2950-6.
53. McGinnis MR, Nordoff N, Li RK, Pasarell L, Warnock DW. *S. porothrix schenckii* sensitivity to voriconazole, itraconazole and amphotericin B. *Med Mycol.* (2001). 39: 369-371.
54. Zagurovskaya M, Alexander M, Koselka H. Primary pulmonary sporotrichosis in an immunocompetent host *Am J Case Rep.* (2010). 11: 174-17.
55. Singhai M, Rawat V, Verma P, Jha PK, Shree D, Goyal R, Umesh. Primary pulmonary sporotrichosis in a sub-Himalayan patient. *J Lab Physicians.* (2012). 4: 48-49.

56. Pluss JL, Opal SM. Pulmonary sporotrichosis: review of treatment and outcome. *Medicine (Baltimore)*. (1986). 65: 143-153.
57. Limper AH, Knox KS, Sarosi GA, Ampel NM, Bennett JE, Catanzaro A, et al. American Thoracic Society Fungal Working Group. An official American Thoracic Society statement: Treatment of fungal infections in adult pulmonary and critical care patients. *Am J Respir Crit Care Med*. (2011). 183: 96-128.
58. Sharkey-Mathis PK, Kauffman CA, Graybill JR, Stevens DA, Hostetler JS, Cloud G, et al. Treatment of sporotrichosis with itraconazole. NIAID Mycoses Study Group. *Am J Med*. (1993). 95: 279-85.
59. Howell SJ, Toohey JS. Sporotrichal arthritis in south central Kansas. *Clin Orthop Relat Res*. (1998). 346: 207-14.
60. Winn RE. A contemporary view of sporotrichosis. *Curr Top Med Mycol*. (1995). 6: 73-94.
61. Wang JP, Granlund KF, Bozzette SA, Botte MJ, Fierer J. Bursal sporotrichosis: case report and review. *Infect Dis*. (2000). 31: 615-6.
62. Freitas DF, de Siqueira Hoagland B, do Valle AC, Fraga BB, de Barros MB, de Oliveira Schubach A, et al. Sporotrichosis in HIV-infected patients: report of 21 cases of endemic sporotrichosis in Rio de Janeiro, Brazil. *Med Mycol*. (2012). 50: 170-8.
63. Njoku CJ, Gumeel D. Antifungal Therapy in Pregnancy and Breastfeeding. *Curr Fungal Infect Rep*. (2010). 4: 62-69.
64. Pereira SA, Gremião ID, Kitada AA, Boechat JS, Viana PG, Schubach TM. The epidemiological scenario of feline sporotrichosis in Rio de Janeiro, State of Rio de Janeiro, Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop*. (2014). 47: 392-3.



PROFILAXIS ANTIFÚNGICA EN PACIENTES ONCOHEMATOLÓGICOS Y TRANSPLANTES DE CÉLULAS HEMATOPOYÉTICAS

Ricardo Rabagliati

Fernando Riera

La Enfermedad Fúngica Invasora (EFI) continúa siendo un desafío en el manejo de los pacientes inmunocomprometidos, especialmente aquellos con enfermedades oncohematológicas y trasplantes de precursores hematopoyéticos (TPH). Estas infecciones son de difícil diagnóstico y, a pesar del tratamiento antifúngico, causan una elevada mortalidad que puede llegar hasta el 75% al año de la infección.^{1, 2} El inicio temprano del tratamiento efectivo y la remisión de la enfermedad de base son claves en la evolución. La profilaxis con antifúngicos es una medida preventiva importante, especialmente en pacientes con alto riesgo de desarrollar una EFI.³ En este capítulo nos referiremos a los pacientes oncohematológicos y receptores de TPH.

Se entiende por profilaxis primaria la administración de antifúngicos a pacientes en riesgo de EFI que no presentan evidencias de infección al momento de inicio de la terapia antifúngica. En cambio, la profilaxis secundaria corresponde al uso de antifúngicos en pacientes que han completado el tratamiento de una infección conocida pero deben continuar la terapia por persistencia de las condiciones de riesgo de base.

Tabla 1: Beneficios y Riesgos de la Profilaxis Antifúngica Enfermedad Fúngica Invasora

| Beneficios | Riesgos |
|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • Disminuye la incidencia de EFI. • Mejora la sobrevida en pacientes en tratamiento de LMA. | <ul style="list-style-type: none"> • Disminución de la sensibilidad de los métodos diagnósticos por biomarcadores. • Resistencia a los antifúngicos. • Toxicidad. • Interacciones medicamentosas. • Costos. • Emergencia de infecciones fúngicas durante profilaxis (infecciones de quiebre). |

Factores de riesgo

El conocimiento de los factores riesgo es el punto de partida para definir la posibilidad de desarrollar EFI y, en consecuencia, la utilidad de la profilaxis antifúngica. El riesgo se clasifica en grupos de alto, intermedio y bajo riesgo de adquirir infecciones fúngicas según la enfermedad de base. (Tabla 1) ^{4,5,6,7}

Se debe considerar que el riesgo de los pacientes es dinámico y puede variar en el tiempo. Además, se debe tener en cuenta las condiciones individuales de cada paciente, que pueden incrementar el riesgo. (Tabla 2)

Tabla 2: Grupos de Riesgo para Enfermedad Fúngica Invasora

| | |
|---|--|
| Alto Riesgo (>10 % riesgo de EFI) | Neutrófilos $< 0,1 \times 10^9/l$ por $>$ de 3 semanas ó $< 0,5 \times 10^9/l$ por más de 5 semanas. <ul style="list-style-type: none"> • TPH, alogénico, no relacionado o de cordón. • Enfermedad Injerto vs Huésped (GVHD) • Uso de esteroides equivalentes a $> 1 \text{ mg/kg}$ prednisolona y neutrófilos $< 1 \times 10^9/L >$ 1 semana. • Uso de esteroides equivalente a $> 2 \text{ mg/kg}$ prednisolona > 2 semanas • Altas dosis de citarabina. • Fludarabina utilizada en pacientes refractarios con LLC o linfomas de bajo grado. • Alemtuzumab, especialmente en tratamientos de pacientes refractarios con LLC o Linfomas. • Leucemia Mieloide Aguda. • Leucemia Linfoblástica Aguda. |
| Riesgo Intermedio (2-10% riesgo de EFI) | <ul style="list-style-type: none"> • Neutropenia $0.1-0.5 \times 10^9/L$ por 3-5 semanas. • Neutropenia $0.1-0.5 \times 10^9/L$ por < 3 semanas con linfopenia (linfocitos $< 0.5 \times 10^9/L$). |
| Riesgo Bajo ($< 2\%$ riesgo de EFI) | <ul style="list-style-type: none"> • TPH autólogo con sangre periférica. • Linfoma. |

LLC: Leucemia Linfocítica Crónica

Tabla 3: Factores de Riesgo Individuales

- Uso de Antibióticos previos.
- Edad avanzada.
- Catéter venoso central.
- Sobrecarga de hierro.
- Reactivación de infección por CMV.
- Uso de Ganciclovir.
- Infección respiratoria viral del tracto respiratorio inferior.
- Exposición ambiental a hongos filamentosos.

Estrategias de Profilaxis con antifúngicos (Figura 1)

Antes de la profilaxis, cada hospital debe evaluar su epidemiología local, los recursos diagnósticos disponibles, como TAC de alta resolución y biomarcadores (galactomananos), así como la posibilidad de obtener rápidamente los resultados rápidamente.^{8,9} También se debe considerar la disponibilidad de la medición de niveles séricos para evitar toxicidad y obtener niveles terapéuticos.

Si la incidencia es <5%, la profilaxis no es efectiva en términos de costos. En cambio, si la incidencia es > 10%, existe beneficio.

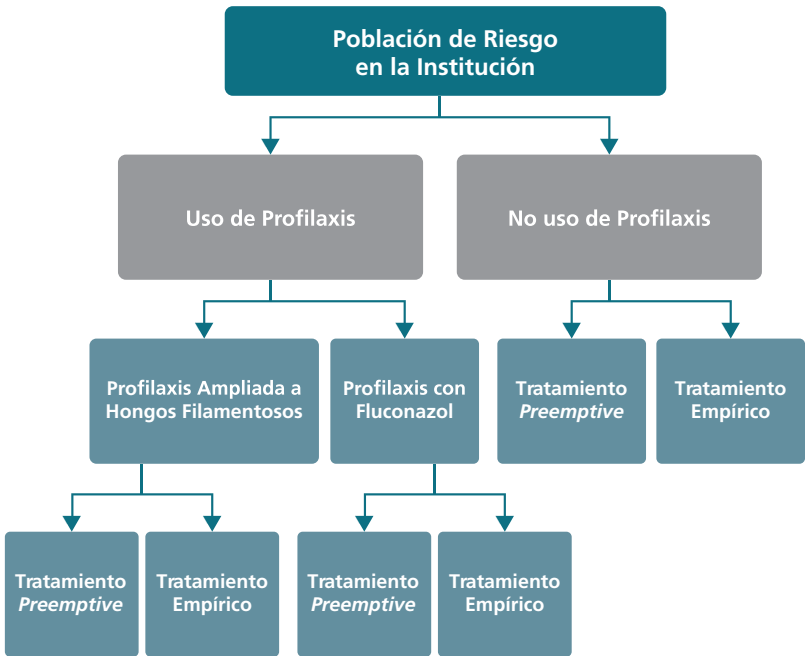
Se puede definir actualmente tres estrategias de profilaxis con antifúngicos, las cuales determinan las opciones de uso de antifúngicos según la evolución del paciente. (Figura 1)

1. **No uso de profilaxis.** La decisión de no realizar profilaxis es recomendable en hospitales con baja incidencia de EFI. En caso de evolución febril persistente de un paciente, sin foco por más de 3 a 7 días, se debería optar por el tratamiento antifúngico empírico. Esta modalidad empírica expone a tratamientos innecesarios

a pacientes que tienen fiebre por otra causa. Otra opción es usar biomarcadores¹⁰ e imágenes (estrategia *pre-emptive*) para definir el inicio del uso de antifúngicos.

2. **Profilaxis con antifúngicos sin actividad sobre hongos filamentosos.** El uso de fluconazol, droga sin acción sobre hongos filamentosos, de bajo costo y bien tolerado, puede considerarse cuando la incidencia de infecciones fúngicas por hongos filamentosos es menor al 5%. Al utilizar esta estrategia, se debe contar con protocolos de búsqueda de infección por filamentosos mediante medición de biomarcadores y realización de imágenes pulmonares, a fin de diagnosticar oportunamente EFI por filamentosos. El riesgo existente es la emergencia de infecciones por levaduras resistentes a fluconazol.
3. **Profilaxis con antifúngicos con actividad sobre hongos filamentosos.** El uso de profilaxis extendida sobre hongos filamentosos es recomendable cuando hay elevada incidencia de infecciones por hongos filamentosos. Si bien hay pocos datos para demostrarlo, parece ser de utilidad medir los niveles plasmáticos de antifúngico.^{9,10} Bajo profilaxis extendida, existe el riesgo de emergencia de EFI de quiebre, ante lo cual se deberá decidir si se inicia una terapia antifúngica empírica, o se procede a la realización de un estudio con biomarcadores e imágenes, teniendo en cuenta que esta modalidad disminuye la sensibilidad de los biomarcadores para el diagnóstico de aspergilosis.¹¹

Figura 1



Tiempo de inicio y duración recomendada de la profilaxis primaria

El momento oportuno para el inicio de la profilaxis no está claramente establecido todavía. En algunos estudios en pacientes con TPH alogénico, la administración comienza junto con la quimioterapia pero, en ciertas situaciones, para evitar las interacciones medicamentosas, se inicia cuando se realiza la infusión de las células.¹² La recomendación de finalización se relaciona con la disminución del riesgo:

- en el caso de las leucemias agudas, cuando se recuperan los neutrófilos;
- para los trasplantes alogénicos, la profilaxis se debe continuar hasta el día 75 (si no hay GVHD), pero puede suspenderse por toxicidad;
- en caso de GVHD, se debe continuar por 16 semanas o hasta disminuir la dosis de esteroides a menos de 10 mg/día de prednisolona.⁷

Antifúngicos utilizados para profilaxis

El antifúngico ideal para profilaxis debería reunir las siguientes características: tener el espectro que permita cubrir la micosis por prevenir, ser poco tóxico, tolerable y de fácil administración oral y endovenosa. Además de estas características de la droga, el antifúngico utilizado en profilaxis debería tener bajo impacto en la emergencia de resistencia e infecciones de quiebre, y no podría ser utilizado en el tratamiento posterior. Y un punto de no menor importancia, es el costo de la medicación. La droga ideal no existe pero de las tres familias de antifúngicos utilizadas en la práctica clínica, el antifúngico con mejor perfil para este uso es la familia de los triazoles.

1. Triazoles

a) Posaconazol. es el triazol de mejores características para la profilaxis de pacientes de alto riesgo, por su espectro que opera sobre levaduras y filamentosos, incluyendo *Aspergillus* spp y agentes de mucormicosis y porque presenta baja tasa de infecciones fúngicas de quiebre. En estudios randomizados en LMA, demostró mejor supervivencia de los pacientes.^{12, 13, 14}

Está disponible en suspensión oral y se han incorporado recientemente sus comprimidos. Respecto de la suspensión, su uso es difícil en pacientes con mucositis, GVHD del tracto gastrointestinal u otras alteraciones del aparato digestivo, ya que se la debe ingerir con alimentos de contenido graso para aumentar su absorción.¹⁵ Las tabletas con una dosis de carga y de mantenimiento alcanzan niveles séricos >500 ng/ml en pacientes con LMA y TPH. Puede presentarse hepatotoxicidad hasta en 10% de los pacientes, superior a lo descrito para fluconazol.¹² Una limitación es el costo del producto.

b) Voriconazol. tiene acción sobre levaduras y filamentosos aunque no incluye actividad sobre agentes de mucormicosis. Está disponible en formulación oral e intravenosa. En estudio doble ciego, analizando fluconazol en pacientes con TPH mieloablatoivo, no se registraron diferencias en la supervivencia a los 180 días.³⁰ En la rama de voriconazol, la incidencia de infecciones fúngicas invasivas e infecciones por *Aspergillus* spp fue significativamente menor y requirió de menor utilización de tratamiento antifúngico empírico con voriconazol.⁷ Se requiere la medición de niveles plasmáticos para asegurar la administración correcta de dosis. También presenta riesgo de hepatotoxicidad, y costos elevados.

c) Fluconazol. Es el antifúngico más estudiado. Ha demostrado ser eficaz para prevenir las infecciones por *Candida* spp. No actúa sobre filamentosos, es poco tóxico, tiene buena tolerancia y es de fácil administración por vía oral y parenteral. No es necesaria la medición de niveles. La dosis diaria recomendada es de 400 mg. Varios estudios documentaron infecciones fúngicas de quiebre. Su uso se relaciona con un incremento de la resistencia a la droga.^{16, 17, 18}

d) Itraconazol. Tiene mayor espectro de actividad que fluconazol, ya que actúa sobre *Aspergillus* sp. Su utilidad ha sido limitada debido a su absorción errática, que fue sustancialmente mejorada por la solución oral. También existe, para uso intravenoso, compuesto con ciclodextrina. En Latinoamérica suele estar disponible la presentación en cápsulas que cuenta con la menor biodisponibilidad. La intolerancia digestiva, las interacciones con otras drogas y los eventos adversos a nivel cardiovascular son una limitante para su uso.^{19,20,21,22} La dosis de la solución es de 5 mg/kg/día y es necesario controlar el dosaje de los niveles séricos, que debe permanecer por encima de 500 ng/ml, para lograr eficacia.

2. Polienos

Anfotericina B deoxicolato. No es recomendable para profilaxis por su poca eficacia y elevada toxicidad.²³ El uso de formulaciones lipídicas de anfotericina se puede considerar en circunstancias en que los triazoles no pueden utilizarse por toxicidad o interacciones medicamentosas. Las dosis óptimas no están claras, pudiéndose manejar dosis semanales de hasta 100 mg tres veces por semana. Hay estudios de la utilización de Anfotericina B liposomal por vía inhalatoria.²⁴ A pesar de registrarse una disminución del número de infecciones en los pacientes que ingresaron a estudio en el grupo de tratamiento, su implementación es difícil debido al tipo de nebulizador que se requiere.

3. Equinocandinas

A pesar del buen perfil de seguridad de las equinocandinas en pacientes de alto riesgo, la limitación de su uso en profilaxis se debe a la menor actividad que tienen sobre hongos filamentosos. En estudios realizados, comparándolas con fluconazol, no se encontraron diferencias.^{25,26,27,28} Por otra parte, un estudio cohorte que analizó 152 pacientes con LMA en tratamiento de inducción y remisión entre 2009 y 2011, observó que los pacientes que usaron equinocandinas para profilaxis presentaron EFI de quiebre con mayor frecuencia que los pacientes que realizaron profilaxis con voriconazol o posaconazol.²⁹

Estudios en la vida real

Los estudios randomizados controlados son importantes para la evaluación de las drogas. Su principal limitación es que la selección de pacientes deja por fuera a los de mayor complejidad, aunque se presenten en la práctica diaria. Por lo que los estudios que se realizan en la vida real aportan información clave para aplicar en la práctica clínica.

Estudios de este tipo, retrospectivos en particular, confirman la utilidad del posaconazol para profilaxis en varias situaciones clínicas.^{12,30,31,32}

Un registro prospectivo de pacientes en Italia, que analizó la eficacia en pacientes de profilaxis en fase de inducción y remisión de LMA, entre posaconazol (260) vs itraconazol (96), confirmó los resultados de los estudios clínicos además de registrar, en el grupo de fluconazol, disminución de las infecciones de quiebre, IFI y mortalidad atribuible y general.³³

Conclusión y recomendaciones

Por un lado, se ha demostrado ya la eficacia de los azoles en la profilaxis, y se sugiere que también que la profilaxis sea extendida a pacientes de alto riesgo con hongos filamentosos. La disponibilidad de nuevas drogas y los resultados de estudios clínicos y de series en la vida real demuestran su eficacia. De acuerdo a estos datos, posaconazol presenta los mejores resultados para profilaxis y tiene los mejores niveles de evidencia en las guías clínicas internacionales.

| Grupo de Riesgo | Droga Elección | Alternativas |
|--|--|--|
| Alto Riesgo de EFI filamentosos | Posaconazol (200 mg oral cada 8 hs) | Voriconazol, itraconazol, AMBL, Equinocandinas |
| Riesgo de infecciones por <i>Candida</i> spp. Bajo Riesgo de EFI filamentosos | Fluconazol (200 mg o 400 mg día) | Itraconazol, Equinocandinas |

Bibliografía

1. 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.
2. Richardson M, Lass-Flörl C. Changing epidemiology of systemic fungal infections. *Clin Microbiol Infect.* (2008). 14 Suppl 4: 5-24.
3. De Pauw BE, Donnelly JP. Prophylaxis and aspergillosis - has the principle been proven? *N Engl J Med.* (2007). 356: 409-11.
4. Prentice HG, Kibbler CC, Prentice AG. Towards a targeted, risk-based, antifungal strategy in neutropenic patients. *Br J Haematol.* (2000). 110: 273-84.
5. Pagano L, Akova M, Dimopoulos G, Herbrecht R, Drgona L, Blijlevens N. Risk assessment and prognostic factors for mould-related diseases in immunocompromised patients. *J Antimicrob Chemother.* (2011). (66 Suppl 1): i5-14.
6. McLintock LA, Jordanides NE, Allan EK, Copland M, Stewart K, Parker A et al. The use of a risk group stratification in the management of invasive fungal infection: a prospective validation. *Br J Haematol.* (2004). 124: 403-4.
7. Fleming S, Yannakou CK, Haeusler GM, Clark J, Grigg A, Heath CH, et al. Consensus guidelines for antifungal prophylaxis in haematological malignancy and haemopoietic stem cell transplantation, 2014. *Intern Med J.* (2014). 44: 1283-97.
8. Samir A, William H, Ja'nos Sinko', Kibbler C. Optimizing management of invasive mould diseases. *J Antimicrob Chemother.* (2011). (66 Suppl 1): i45–53.

9. Maertens J, Groll AH, Cordonnier C et al. Treatment and timing in invasive mould disease. *J Antimicrob Chemother.* (2011). (66 Suppl 1): i37-43.
10. Marr KA, Balajee SA, McLaughlin L et al. Detection of galactomannan antigenemia by enzyme immunoassay for the diagnosis of invasive aspergillosis: variables that affect performance. *J Infect Dis.* (2004). 190: 641-9.
11. Marr KA, Laverdiere M, Gujel A et al. Antifungal therapy decreases sensitivity of the *Aspergillus* galactomannan enzyme immunoassay. *Clin Infect Dis.* (2005). 40: 1762-9.
12. Ananda-Rajah MR, Grigg A, Downey MT, Bajel A, Spelman T, Cheng A et al. Comparative clinical effectiveness of prophylactic voriconazole/posaconazole to fluconazole/itraconazole in patients with acute myeloid leukemia/myelodysplastic syndrome undergoing cytotoxic chemotherapy over a 12-year period. *Haematologica.* (2012). 97: 459-63.
13. 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.
14. Ullmann A, Lipton J, Vesole D, Chandrasekar P, Langston A, Tarantolo S et al. Posaconazole or fluconazole for prophylaxis in severe graft-versus-host disease. *N Engl J Med.* (2007). 25: 335-47.
15. Dolton MJ, Ray JE, Chen SC, Ng K, Pont L, McLachlan AJ. Multicenter study of posaconazole therapeutic drug monitoring: exposure-response relationship and factors affecting concentration. *Antimicrob Agents Chemother.* (2012). 56: 5503-10.

16. Slavin MA, Osborne B, Adams R, Levenstein MJ, Schoch HG, Feldman AR et al. Efficacy and safety of fluconazole prophylaxis for fungal infections after marrow transplantation - a prospective, randomized, double-blind study. *J Infect Dis.* (1995). 171: 1545-52.
17. Goodman JL, Winston DJ, Greenfield RA, et al. A controlled trial of fluconazole to prevent fungal infections in patients undergoing bone marrow transplantation. *N Engl J Med.* (1992). 326: 845-51.
18. Marr KA, Crippa F, Leisenring W, et al. Itraconazole versus fluconazole for prevention of fungal infections in patient receiving allogeneic stem cell transplants. *Blood.* (2004). 103: 1527-33.
19. Glasmacher A, Prentice A, Gorschluter M, et al. Itraconazole prevents invasive fungal infections in neutropenic patients treated for hematologic malignancies: evidence from a meta-analysis of 3,597 patients. *J Clin Oncol.* (2003). 21: 4615-26.
20. Böhme A, Just-Nübling G, Bergmann L, Shah PM, Stille W, Hoelzer D. Itraconazole for prophylaxis of systemic mycoses in neutropenic patients with haematological malignancies. *J Antimicrob Chemother.* (1996). 38: 953-961.
21. Gillies J, Hung KA, Fitzsimons E, Soutar R. Severe vincristine toxicity in combination with itraconazole. *Clin Lab Haematol.* (1998) 20: 123-124.
22. Murphy JA, Ross LM, Gibson BE. Vincristine toxicity in five children with acute lymphoblastic leukaemia [letter]. *Lancet.* 1995;346:443. 45.
23. Ahmad SR, Singer SJ, Leissa BG. Congestive heart failure associated with itraconazole. *Lancet.* 2001;357:1766-1767.
24. Riley Pavia AT, Beatty PG et al. The prophylactic use of low-dose amphotericin B in bone marrow transplant patients. *Am J Med.* (1994). 97: 509-514.

25. Rijnders BJ, Cornelissen JJ, Slobbe L, Becker MJ, Doorduijn JK, Hop WC et al. Aerosolized liposomal amphotericin B for the prevention of invasive pulmonary aspergillosis during prolonged neutropenia: a randomized, placebo-controlled trial. *Clin Infect Dis.* (2008). 46: 1401-8.
26. van Burik JA, Ratanatharathorn V, Stepan DE, Miller CB, Lipton JH, Vesole DH et al. 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.
27. Hiramatsu Y, Maeda Y, Fujii N, Saito T, Nawa Y, Hara M et al. Use of micafungin versus fluconazole for antifungal prophylaxis in neutropenic patients receiving hematopoietic stem cell transplantation. *Int J Hematol.* (2008). 88: 588-95.
28. Cattaneo C, Monte S, Algarotti A, Audisio E, Borlenghi E, Campiotti L et al. A randomized comparison of caspofungin versus antifungal prophylaxis according to investigator policy in acute leukaemia patients undergoing induction chemotherapy (PROFIL-C study). *J Antimicrob Chemother.* (2011). 66: 2140-5.
29. Doring M, Hartmann U, Erbacher A, Lang P, Handgretinger R, Muller I. Caspofungin as antifungal prophylaxis in pediatric patients undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a retrospective analysis. *BMC Infect Dis.* (2012). 12: 151.
30. Gomes MZ, Mulanovich VE, Jiang Y, Lewis RE, Kontoyiannis DP. Incidence density of invasive fungal infections during primary antifungal prophylaxis in newly diagnosed acute myeloid leukemia patients in a tertiary cancer center, 2009 to 2011. *Antimicrob Agents Chemother.* (2014). 58: 865-73.

31. 30. Sánchez-Ortega I, Patiño B, Muñoz C et al. Cost-effectiveness of primary antifungal prophylaxis with posaconazole versus itraconazole in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *J Med Econ.* (2013). 16: 736-743.
32. Hahn J, Stifel F, Reichle A et al. Clinical experience with posaconazole prophylaxis—a retrospective analysis in a haematological unit. *Mycoses.* (2011). (54 Suppl 1): 12-16.
33. Peterson L, Ostermann J, Rieger H, Ostermann H, Rieger CT. Posaconazole prophylaxis - impact on incidence of invasive fungal disease and antifungal treatment in haematological patients. *Mycoses.* (2013). 56: 651-658.
34. Pagano L, Caira M, Candoni A et al. Evaluation of the practice of antifungal prophylaxis use in patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia: results from the SEIFEM 2010-B registry. *Clin Infect Dis.* (2012). 55: 1515-1521

PARTE 2

Antifúngicos

| Anfotericina B deoxicolato (AMBD) | |
|-----------------------------------|---|
| Nombre comercial | Varios |
| Manufacturador | Varios |
| Estructura | Polieno |
| Mecanismo de acción | Se fija ergosterol produciendo alteraciones en la estructura de la membrana con formación de poros compuestos que originan una despolarización de la membrana y un aumento de la permeabilidad para protones y cationes monovalentes. |
| Farmacocinética | La absorción oral es mínima (5%), se administra por vía intravenosa, C _{máx} 2-3,6 µg/ml, área bajo la curva (AUC) 34 µg/ml h, unión a lipoproteínas 90-95%, volumen de distribución (VD) 4 l/kg, vida media 24-34 horas. Alcanza altas concentraciones en hígado, bazo, pulmón y riñones. En líquido pleural, peritoneal, sinovial y humor acuoso, las concentraciones alcanzadas del fármaco son de 50-60% de la concentración plasmática mínima. Penetra mal en líquido cefalorraquídeo (2-4%), aumentando en casos de inflamación meníngea. Atraviesa bien la placenta. Es metabolizada parcialmente en hígado y eliminada por bilis (<15%) y por orina en escasa proporción (4-5%). La vida media de eliminación inicial es de 24 horas, seguida de una eliminación terminal más lenta de unos quince días. |
| Farmacodinamia | Actúa por mecanismo de concentración dependiente. Según la concentración en el sitio, y fase de crecimiento de las células, su efecto puede ser fungicida o fungistático. |
| Espectro in vitro | <i>Aspergillus spp.</i> , <i>Blastomyces dermatitidis</i> , <i>Candida spp.</i> , <i>Coccidioides immitis</i> , <i>Cryptococcus neoformans</i> , <i>Histoplasma capsulatum</i> y <i>Paracoccidioides brasiliensis</i> . También es eficaz contra <i>Lichtheimia spp.</i> (<i>Absidia</i>), <i>Mucor spp.</i> y <i>Rhizopus spp.</i> y aquellas especies sensibles de los géneros <i>Conidiobolus</i> , <i>Basidiobolus</i> y <i>Sporothrix</i> . |
| Indicaciones | Infecciones fúngicas sistémicas e invasivas que comprometen la vida. Tratamiento empírico de neutropenia febril. Meningitis por <i>Cryptococcus</i> en pacientes con VIH. AMBD no se recomienda ya como tratamiento de primera línea en infecciones fúngicas, debido a la elevada toxicidad de la formulación y a la existencia de las formas lipídicas que tienen menores efectos adversos. |

| | |
|--|--|
| Dosis | <p>Dosis entre 0,5 mg/kg hasta 1,5 mg/kg/día como máximo. Se debe administrar en infusión entre dos a seis horas, diluida en dextrosa 5%, preferentemente por vía venosa central con premedicación.</p> <p>Irrigación vesical: en infusión continua 10-50 mg/l, administrados en forma continua en 24 a 48 horas. En forma intermitente, 20-50 mg o 5-200 mg/l, administrar y retener por 90 minutos cada ocho horas durante tres días.</p> <p>Intraocular: 5-10 µg por inyección administrada intravítrea o intracámara, repetir en casos de que la infección activa no responda.</p> |
| Ajuste de dosis en insuficiencia renal | No requiere ajuste en insuficiencia renal ni en hemodiálisis ni diálisis peritoneal. |
| Ajuste de dosis en insuficiencia hepática | No requiere. |
| Categoría embarazo | B |
| Interacciones con drogas | Azoles, corticoides, ciclosporina, digitálicos, fluocitocina, foscarnet, nefrotóxicos, relajantes musculares y tiazidas. |
| Eventos adversos principales | <p>Elevada incidencia de reacciones adversas.</p> <p>Inmediatas, relacionadas a la infusión: fiebre, escalofríos y temblores durante la infusión. Efectos que pueden reducirse con premedicación con antitérmicos, antihistamínicos o antieméticos.</p> <p>Nefrotoxicidad (hasta del 30%). La lesión renal suele ser reversible con la suspensión del fármaco. Pueden ser necesarias varias semanas hasta su normalización, pero en pacientes que reciben dosis totales mayores de 5 g o junto con otros nefrotóxicos puede provocar lesión irreversible.</p> <p>Hipototasemia e hipomagnesemia (25%).</p> <p>Anemia normocrómica como consecuencia de la inhibición de la síntesis de eritropoyetina y, también, por acción directa sobre la médula ósea.</p> <p>Tromboflebitis; si hay extravasación, puede producir necrosis.</p> |
| Monitorización | <i>Vigilar hemograma, iones, creatinina, diuresis. No medir niveles de la droga de rutina.</i> |
| Presentación | Polvo para inyección, 50 mg. |

Anfotericina B liposomal (AMBL)

| Nombre comercial | AmBisome® | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--------------------------------|--|---------------|-------------|--|------------|---------------|-------------|--------------------------------|------|------|----|----------------------|----|-----|-----|------------------------------|---------|--|--|------------------|------|------|-----|
| Manufacturador | Gilead Sciences | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Estructura | <p>Polieno es una formulación liofilizada de anfotericina B incorporada dentro de un pequeño liposoma unilamelar de 55-75 µm. La presencia de colesterol en el liposoma es la que brinda gran estabilidad a la molécula, evitando la presencia de AMB libre en plasma, disminuyendo la interacción con las células del huésped y la toxicidad. Esta cualidad explica la posibilidad de administrar dosis mayores con menor toxicidad.</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Mecanismo de acción | <p>Se fija ergosterol produciendo alteraciones en la estructura de la membrana con formación de poros compuestos que originan una despolarización de la membrana y un aumento de la permeabilidad para protones y cationes monovalentes.</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Farmacocinética | <p>Se administra por vía intravenosa. Alcanza mayores concentraciones plasmáticas (C_{máx}), mayor tiempo de exposición (AUC 0-24), menor volumen de distribución y mayor biodisponibilidad respecto a AMBD y AMBCLI. Debido al tamaño de los liposomas, no hay filtración glomerular con eliminación renal significativa; sí, menor interacción con las células de los túbulos distales y, por lo tanto, reducción de la nefrotoxicidad.</p> <p>Alcanza concentraciones adecuadas en el pulmón, en el interior de macrófagos alveolares, hígado, bazo y cerebro, con bajas concentraciones en riñón.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>1mg/kg/día</th> <th>2,5 mg/kg/día</th> <th>5 mg/kg/día</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>C_{máx} (µg/ml)</td> <td>12,2</td> <td>31,4</td> <td>83</td> </tr> <tr> <td>AUC (µg/ml*h)</td> <td>60</td> <td>197</td> <td>555</td> </tr> <tr> <td>Vida media-plasmática</td> <td>7 horas</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>VD (l/kg)</td> <td>0,14</td> <td>0,16</td> <td>0,1</td> </tr> </tbody> </table> | | | | 1mg/kg/día | 2,5 mg/kg/día | 5 mg/kg/día | C_{máx} (µg/ml) | 12,2 | 31,4 | 83 | AUC (µg/ml*h) | 60 | 197 | 555 | Vida media-plasmática | 7 horas | | | VD (l/kg) | 0,14 | 0,16 | 0,1 |
| | 1mg/kg/día | 2,5 mg/kg/día | 5 mg/kg/día | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| C_{máx} (µg/ml) | 12,2 | 31,4 | 83 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| AUC (µg/ml*h) | 60 | 197 | 555 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Vida media-plasmática | 7 horas | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| VD (l/kg) | 0,14 | 0,16 | 0,1 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Farmacodinamia | <p>El liposoma actúa como un transportador, liberando la droga, impidiendo su liberación hasta que entre en contacto con la célula fúngica. Aumenta la biodisponibilidad en los sitios de infección con disminución en los tejidos sanos. Esta situación ofrece dos ventajas clínicas: 1) mejora el índice terapéutico; y 2) disminuye la toxicidad.</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

| | |
|--|---|
| Espectro in vitro | <i>Aspergillus spp.</i> , <i>Blastomyces dermatitidis</i> , <i>Candida spp.</i> , <i>Coccidioides immitis</i> , <i>Cryptococcus neoformans</i> , <i>Histoplasma capsulatum</i> y <i>Paracoccidioides brasiliensis</i> . También es eficaz contra <i>Lichtheimia spp.</i> (<i>Absidia</i>), <i>Mucor spp.</i> y <i>Rhizopus spp.</i> y aquellas especies sensibles de los géneros de <i>Conidiobolus</i> , <i>Basidiobolus</i> y <i>Sporothrix</i> . |
| Indicaciones aprobadas por FDA | Tratamiento empírico de infección fúngica en neutropenia febril. Meningitis por <i>Cryptococcus</i> en pacientes con VIH. Aspergilosis, candidiasis y criptococosis refractarias a AMD o en pacientes que tienen alteración de la función renal. Leishmaniasis visceral. |
| Otras indicaciones | Profilaxis y tratamiento de infecciones fúngicas en trasplantados de médula ósea. Meningoencefalitis producida por <i>Naegleria fowleri</i> . Profilaxis de aspergilosis en inmunocomprometidos, nebulizado. |
| Dosis | 3-5 mg/kg/día. 6 mg/kg/día en meningitis por <i>Cryptococcus</i> . Se administra diluida en dextrosa al 5%, por vía venosa central preferentemente por 30 a 60 minutos, sin premedicación. |
| Ajuste de dosis en insuficiencia renal | No requiere ajuste en insuficiencia renal ni en hemodiálisis ni diálisis peritoneal. |
| Ajuste de dosis en insuficiencia hepática | No requiere. |
| Categoría embarazo | B |
| Interacciones con drogas | Azoles, corticoides, ciclosporina, digitálicos, fluocitocina, foscarnet, nefrotóxicos, relajantes musculares y tiazidas. |
| Eventos adversos principales | Nefrotoxicidad: en dos estudios doble ciego, la incidencia de nefrotoxicidad con ABLIP es aproximadamente la mitad de la producida con AMBD. Con AMBL es infrecuente la aparición de efectos adversos durante la infusión, no siendo necesario administrar premedicación. |
| Monitorización | Vigilar hemograma, iones, Cr, diuresis. Flebitis en lugar de infusión. No realizar niveles de rutina. |
| Presentación | Polvo liofilizado 50mg. |

Anfotericina B complejo lipídico (AMBCLI)

| | | | |
|--------------------------------|---|----------------------|--------------------|
| Nombre comercial | Abelcet® | | |
| Manufacturador | Enzon | | |
| Estructura | Polieno. Es una suspensión de AMB que forma complejos con dos fosfolípidos en una proporción molar fármaco: lípido 1:1. Tamaño molecular 1,6-11 µm. El complejo lipídico no tiene colesterol, en él participa el fosfolípido l-a-dimiristoilfosfatidilcolina, con estabilidad dependiente de temperatura. A temperatura corporal hay mayor proporción de AMB libre, lo que explica algunos de los efectos adversos. | | |
| Mecanismo de acción | Se fija al ergosterol produciendo alteraciones en la estructura de la membrana con formación de poros compuestos que originan una despolarización de la membrana y un aumento de la permeabilidad para protones y cationes monovalentes. Las formulaciones lipídicas están diseñadas para interactuar menos con las células de los mamíferos. | | |
| Farmacocinética | Se administra por la vía intravenosa. Tiene un comportamiento intermedio cuando se la compara con AMBD y AMBL. Logra mayores concentraciones plasmáticas, AUC y distribución que AMBD. Es rápidamente distribuida en los tejidos, logrando niveles elevados en hígado, bazo y pulmón. La eliminación tisular es retardada. | | |
| | | | |
| | 1mg/kg/día | 2,5 mg/kg/día | 5 mg/kg/día |
| C_{máx} (µg/ml) | 2,2 | 2,4 | 1,7 |
| AUC (µg/ml*h) | 6,7 | 6,8 | 9,5 |
| Vida medioplasmática | 173 h | | |
| VD (l/kg) | 20 | 23 | 131 |
| Farmacodinamia | Actúa por mecanismo de concentración dependiente. La bicapa lipídica afecta sustancialmente las propiedades funcionales de la droga. Se incrementa la circulación y la biodistribución y aumentan los niveles de la droga en el sitio de infección con disminución en los tejidos sanos. | | |

| | |
|--|---|
| Espectro in vitro | <i>Aspergillus spp.</i> , <i>Blastomyces dermatitidis</i> , <i>Candida spp.</i> , <i>Coccidioides immitis</i> , <i>Cryptococcus neoformans</i> , <i>Histoplasma capsulatum</i> y <i>Paracoccidioides brasiliensis</i> . También es eficaz contra <i>Lichtheimia spp.</i> (<i>Absidia</i>), <i>Mucor spp.</i> y <i>Rhizopus spp.</i> y aquellas especies sensibles de los géneros de <i>Conidiobolus</i> , <i>Basidiobolus</i> y <i>Sporothrix</i> . |
| Indicaciones aprobadas por FDA | Tratamiento empírico de infecciones fúngicas sistémicas en pacientes que no toleran AMBD. |
| Otras indicaciones | Tratamiento empírico neutropenia febril. |
| Dosis | 5 mg/kg/día. Concentración máxima de infusión: 2mg/ml de dextrosa al 5%. Velocidad de infusión de dos horas; si supera las dos horas, se debe mover la bolsa para evitar la adhesión de la droga al contenedor. |
| Ajuste de dosis en insuficiencia renal | No requiere ajuste en insuficiencia renal ni en hemodiálisis ni diálisis peritoneal. |
| Ajuste de dosis en insuficiencia hepática | No requiere |
| Categoría embarazo | B |
| Interacciones con drogas | Azoles, corticoides, ciclosporina, digitálicos, flucitocina, foscarnet, nefrotóxicos, relajantes musculares y tiazidas. |
| Eventos adversos principales | Nefrotoxicidad: en dos estudios doble ciego, la incidencia de nefrotoxicidad con ABLIP es aproximadamente la mitad de la producida con AMBD. Con AMBL es infrecuente la aparición de efectos adversos durante la infusión, no siendo necesario administrar premedicación. |
| Monitorización | Vigilar hemograma, iones, Cr, diuresis. Flebitis en lugar de infusión. No realizar niveles de rutina. |
| Presentación | Cada frasco ampolla contiene 50 mg en 10 ml de suspensión o 100 mg en 20 ml. |

| Fluconazol | |
|----------------------------|---|
| Nombre comercial | Diflucan [®] , Triflucan [®] , varios. |
| Manufacturador | Pfizer |
| Estructura | Triazol |
| Mecanismo de acción | Inhibición de la enzima lanosterol 14- α -demetilasa en el complejo citocromo P-450 de los hongos. El resultado es la inhibición de la conversión de lanosterol a ergosterol, con la consecuente depleción de ergosterol, acumulación de precursores y una pérdida de la integridad de la membrana fúngica. |
| Farmacocinética | Se absorbe bien por vía oral y los niveles plasmáticos alcanzan más del 90% de los obtenidos por vía intravenosa. La absorción oral no se ve afectada por los alimentos. Las concentraciones plasmáticas máximas en ayunas se producen entre 0,5 y 1,5 horas después de la administración. Vida media de eliminación plasmática de 30 horas. La administración de una dosis de carga (el primer día), el doble de la dosis habitual diaria, permite que los niveles plasmáticos se aproximen al 90% de los niveles de estado estable en el segundo día. El volumen de distribución es amplio y se aproxima al agua corporal total. La unión a proteínas es baja (11-12%). Penetra en todos los líquidos corporales estudiados. La principal vía de eliminación es renal (80%) y aparece sin cambios en la orina. La depuración plasmática es proporcional a la depuración de creatinina. No existen evidencias de metabolitos circulantes. La vida media de eliminación prolongada permite la administración de una dosis única diaria. |
| Farmacodinamia | La relación AUC/CIM (concentración inhibitoria mínima) es de 25 ¹²⁻²⁵ para lograr el 50% de efectividad, esto es equivalente a mantener concentraciones una o dos veces por encima de la CIM durante el intervalo de dosis. |
| Espectro in vitro | Es activo frente a la mayoría de especies de <i>Candida</i> spp., sin embargo, gran parte de cepas de <i>C. glabrata</i> y <i>C. krusei</i> son resistentes. Tiene buena actividad frente a <i>C. immitis</i> , <i>C. neoformans</i> y <i>Paracoccidioides brasiliensis</i> . Carece de actividad frente a <i>Aspergillus</i> spp., <i>Fusarium</i> spp., <i>Scedosporium</i> spp. y <i>Penicillium</i> spp. |
| Indicaciones | Candidiasis orofaríngea, esofágica y vaginal. Candidemia, candidiasis diseminada y otras formas invasoras de infección urinaria, peritonitis. Criptococosis, incluyendo meningitis e infecciones en otros sitios. Profilaxis de infecciones micóticas en trasplantados hematopoyéticos. |

| | |
|--|--|
| Dosis | <p>Las dosis habituales utilizadas en infecciones sistémicas varían entre 400 y 800 mg diarios. Fluconazol debe ser administrado con una dosis de carga equivalente al doble de la terapia aplicada, para asegurar concentraciones estacionarias desde el segundo día.</p> <p>En candidemia y otras infecciones graves por <i>Candida</i> se recomienda una dosis mínima de 400 mg/día, tras una dosis de carga de 800 mg.</p> <p>En meningitis criptocócica, tras el tratamiento inicial con anfotericina B, se utiliza una dosis mínima de 400 mg/día hasta que el paciente esté estable, para luego pasar a 200 mg/día. Dosis más elevadas, entre 800 y 1200 mg/día, se utilizan como tratamiento primario alternativo (es preferible combinarlo con fluorocitosina) o en caso de fracaso del tratamiento primario.</p> <p>En meningitis por <i>Coccidioides</i> se han utilizado dosis elevadas entre 800 y 1200 mg/día.</p> |
| Ajuste de dosis en insuficiencia renal | <p>Cl Cr (ml/min) <50, 50% de la dosis habitual.</p> <p>Hemodiálisis, 100% de la dosis luego de hemodiálisis.</p> |
| Ajuste de dosis en insuficiencia hepática | Fluconazol debe ser administrado únicamente con especial cuidado y bajo monitorización estricta en pacientes con insuficiencia hepática. |
| Categoría embarazo | C |
| Interacciones con drogas | <p>El fluconazol es un potente inhibidor de la isoenzima 2C9 del citocromo P450 (CYP) y un inhibidor moderado de CYP3A4. Con la rifampicina y la fenitoina: ambas aceleran el metabolismo del Fluconazol en el hígado, con disminución de sus concentraciones sanguíneas.</p> <p>Fluconazol puede elevar las concentraciones séricas de la fenitoina y los antidiabéticos como clorpropamida, glibenclámda, glipizida y tolbutamida, así como warfarina. También aumenta levemente las concentraciones de la ciclosporina.</p> |
| Eventos adversos principales | <p>El fluconazol es, en general, bien tolerado. Probablemente es el antifúngico menos tóxico de los que se usan sistémicamente. Los efectos secundarios más frecuentes son náuseas y malestar abdominal y, en ocasiones, hay elevación de las enzimas hepáticas. Una erupción cutánea que, en ocasiones, puede ser grave, aparece en uno de cada veinte pacientes tratados. El fluconazol no tiene efectos endócrinos. No debe ser utilizado en pacientes embarazadas.</p> |
| Monitoreo | <p>Se debe controlar las transaminasas.</p> <p>No requiere monitoreo de droga en plasma.</p> |
| Presentación | <p>Tabletas de 50, 100, 150 y 200 mg.</p> <p>Polvos para suspensión oral: 10 y 40 mg/ml cuando es reconstituido.</p> <p>Solución para perfusión: contiene 2 mg/ml. Bolsa de 50 ml: contiene 100 mg; bolsa de 100 ml: contiene 200 mg de fluconazol.</p> |

| Itraconazol | |
|----------------------------|---|
| Nombre comercial | Sporanox [®] , otros |
| Manufacturador | Janssen Ortho LLC |
| Estructura | Triazólico |
| Mecanismo de acción | Inhibición de la enzima lanosterol 14- α -demetilasa en el complejo citocromo P-450 de los hongos. El resultado es la inhibición de la conversión de lanosterol a ergosterol, con la consecuente depleción de ergosterol, acumulación de precursores y una pérdida de la integridad de la membrana fúngica. |
| Farmacocinética | <p>Capsulas orales: baja biodisponibilidad, que permite lograr concentraciones plasmáticas de equilibrio a los catorce días. El pH ácido en el estómago mejora la absorción de las cápsulas que deben ser ingeridas después de las comidas y en ausencia de antiácidos.</p> <p>Solución oral: tiene mejor absorción, aún mayor sin alimentos. Esta formulación mejora el AUC, la C_{máx} y el tiempo para alcanzar fase estacionaria. Formulación parenteral en ciclodextrina.</p> <p>Presenta una farmacocinética no lineal pero dosis dependiente. Distribución en los tejidos unidos a proteínas en un 99%. Es metabolizado por el P450 y posee un metabolito activo (hidroxi-itraconazol) de similar actividad que el compuesto madre y que logra concentraciones algo superiores en plasma. La eliminación fecal de la forma parenteral oscila entre 3-18%. Eliminación renal de 0,03% y no es removido por hemodiálisis. La vida media luego de infusión intravenosa en fase estacionaria es de 35,4 horas.</p> |
| Farmacodinamia | Se ha postulado que concentraciones plasmáticas de itraconazol de 250-500 μ g/ml son necesarias para asegurar una eficacia profiláctica y terapéutica, respectivamente. |
| Espectro in vitro | <p><i>Aspergillus spp.</i>, <i>Blastomyces dermatitidis</i>, <i>Candida</i> (todas las especies y la mayoría de las cepas incluyendo algunas con resistencia al fluconazol), <i>Coccidioides spp.</i>, <i>Cryptococcus spp.</i>, <i>Histoplasma spp.</i>, <i>Paracoccidioides brasiliensis</i>, <i>Scedosporium apiospermum</i> y <i>Sporothrix schenckii</i>. También es activo frente a los dermatofitos.</p> <p>No es activo frente a los mucorales, <i>Fusarium spp.</i></p> |
| Indicaciones | <p>En candidiasis oral y vaginitis, dos dosis de 100 mg de itraconazol son suficientes.</p> <p>En infecciones cutáneas, siete días de tratamiento son suficientes, excepto para la tinea pedis extensa (infección por dermatofitos de los pies y los espacios interdigitales) y algunas infecciones del cuero cabelludo donde se suele requerir tres semanas de tratamiento.</p> <p>En onicomicosis de las manos, se recomienda tres meses de tratamiento y, de los pies, seis meses, a veces con administración discontinua (lo que se conoce en inglés como pulse therapy).</p> <p>En aspergilosis invasora (alternativa), se recomienda dosis de carga de 200 mg, tres o cuatro veces al día durante tres o cuatro días. Para la aspergilosis invasora, se recomienda la utilización de 400 mg por día o, incluso, una dosis mayor durante por lo menos tres meses pero, a menudo, se alcanza el año de tratamiento e incluso más.</p> <p>En histoplasmosis, paracoccidioidomicosis, blastomicosis y esporotricosis, una dosis de 200 mg por día durante tres a seis meses es efectiva en la mayoría de los casos. En VIH/SIDA se recomienda tratar estas infecciones con dosis mayores, del orden de 400 mg por día.</p> <p>En coccidioidomicosis, una dosis de 400 mg por día parece ser la más apropiada.</p> |

| | |
|--|--|
| Dosis | <p>Cápsulas: 100 a 400 mg al día, preferentemente con las comidas o bebida, cola. En infecciones graves se puede utilizar dosis de carga de 200 mg tres veces al día durante los primeros tres días.</p> <p>Solución oral: 100 a 400 mg por día, no con las comidas. No utilizar cápsulas y solución en forma intercambiable.</p> <p>Intravenosa: 200 mg cada doce horas durante 48 horas, luego 200 mg diarios.</p> |
| Ajuste de dosis en insuficiencia renal | <p>La formulación oral no necesita ajustar dosis en pacientes con insuficiencia renal.</p> <p>En la formulación endovenosa el excipiente hidroxipropil-β-ciclodextrina se elimina por filtración glomerular y se acumula en casos de insuficiencia renal. Está contraindicada su administración endovenosa con clearance de creatinina menor a 30 ml/min.</p> <p>Es hemodializado con un aclaramiento de 121 ml/min, no es necesario ajustar la dosis en sesiones de hemodiálisis de cuatro horas. La ciclodextrina es hemodializada con un aclaramiento de 55 ml/min.</p> |
| Ajuste de dosis en insuficiencia hepática | No se recomienda utilizar la droga en pacientes con elevación de transaminasas, enfermedad hepática activa o en pacientes que utilizan otras drogas hepatotóxicas |
| Categoría embarazo | C |
| Interacciones con drogas | <p>Tiene muchas interacciones, lo cual constituye una de sus limitaciones. Los antiácidos reducen la absorción de las cápsulas, pero la absorción aumenta cuando se administra en solución. Las concentraciones sanguíneas se reducen significativamente con los inductores de enzimas como la rifampicina, la fenitoína o la carbamazepina y, por tanto, el tratamiento puede fracasar.</p> <p>Aumenta concentraciones de:</p> <p>Itraconazol: impide la metabolización de terfenadina, astemizol y cisaprida, lo que puede causar arritmias cardíacas graves y, por tanto, se debe evitar administrar estos fármacos con itraconazol.</p> <p>Midazolam y triazolam.</p> <p>Digoxina, ciclosporina y warfarina, por lo que estos fármacos y sus efectos deben ser cuidadosamente monitorizados.</p> <p>Vincristina: prolonga la acción y puede causar daño neurológico generalmente temporal, pero puede ser muy problemático.</p> <p>Las interacciones con esteroides inhalados son importantes y pueden producir fallo adrenal permanente.</p> |
| Eventos adversos principales | <p>Los más frecuentes son náuseas, mareo, malestar abdominal y estreñimiento. Estos efectos secundarios son más frecuentes con la solución. En ancianos, la retención de líquidos puede ser un problema. Erupciones cutáneas ocurren, aproximadamente, en uno de cada veinte pacientes y, en ocasiones, pueden ser graves.</p> <p>Se pueden producir alteraciones hepáticas que, en casos raros, pueden llegar a ser graves e incluir ictericia. También puede aparecer, en ocasiones, supresión de la glándula adrenal, concentración baja de potasio e hipertensión. En algunos pacientes puede aparecer una neuropatía periférica y temblores.</p> |
| Monitoreo | Realizar pruebas de función hepática antes y durante el tratamiento. Monitoreo de niveles de drogas. |
| Presentación | <p>Tabletas de 200 mg para administración oral.</p> <p>Solución oral 10 mg/ml, no disponible en algunos países de Latinoamérica.</p> <p>Solución intravenosa: ampolla con 250 mg, no disponible en algunos países de Latinoamérica.</p> |

| Voriconazol | |
|----------------------------|---|
| Nombre comercial | Vfend® |
| Manufacturador | Pfizer |
| Estructura | Triazólico |
| Mecanismo de acción | Inhibición de la enzima lanosterol 14- β -demetilasa en el complejo citocromo P-450 de los hongos. El resultado es la inhibición de la conversión de lanosterol a ergosterol, con la consecuente depleción de ergosterol, acumulación de precursores y una pérdida de la integridad de la membrana fúngica. |
| Farmacocinética | <p>La biodisponibilidad oral se estima en 96%, similar a la parenteral. C_{máx} se alcanza en una a dos horas luego de su administración. La farmacocinética es no lineal por saturación del metabolismo y existe gran variación interindividual. La fase estacionaria de la droga se consigue luego de cinco días de administración oral o intravenosa. Cuando se utiliza vía endovenosa, la dosis de carga hace que esta se alcance en un día. Se distribuye en los tejidos unidos en un 58% a proteínas. Las concentraciones en el LCR son aproximadamente 50% de las concentraciones plasmáticas y las concentraciones tisulares en el SNC son superiores a las plasmáticas en un 58%.</p> <p>Es metabolizado en el hígado por CYP 2C19, CYP 3A4 y CYP 2C9. La variación genética interindividual, particularmente con CYP 2C19, afecta parcialmente la velocidad con la que el voriconazol se metaboliza. Aproximadamente el 3% de los caucásicos, el 20% de los japoneses y otros asiáticos metabolizan lentamente el voriconazol. Estos pacientes pueden acumular el voriconazol y alcanzar, en ocasiones, concentraciones muy elevadas en sangre. Los ancianos y los que tienen enfermedad hepática moderada o grave también metabolizan lentamente el voriconazol.</p> <p>Los niños pequeños metabolizan el voriconazol muy rápido y los niños mayores y adolescentes, rápido, por lo que es necesario aumentar las dosis en estas edades.</p> |
| Farmacodinamia | La relación AUC/CIM es de 25 ¹²⁻²⁵ para lograr el 50% de efectividad, esto equivale a mantener concentraciones una o dos veces por encima de la CIM durante el intervalo de dosis. |
| Espectro in vitro | <p><i>Candida</i> con resistencia adquirida (<i>C. albicans</i>, <i>C. glabrata</i>) o natural a fluconazol (<i>C. krusei</i>) y otras levaduras como <i>C. neoformans</i>, <i>Trichosporon beigellii</i> y <i>Saccharomyces cerevisiae</i>.</p> <p>Hongos filamentosos sobre los que ejerce un efecto fungicida dosis-dependiente y que incluye el género <i>Aspergillus</i> (incluso <i>A. terreus</i>).</p> <p><i>Histoplasma capsulatum</i>, <i>Pseudallescheria boydii</i> y su forma sexual <i>Scedosporium apiospermum</i>, especies de <i>Fusarium</i>, <i>Paecilomyces</i>, <i>Alternaria</i> y <i>Bipolaris</i>.</p> |
| Indicaciones | <p>Aspergilosis invasiva.</p> <p>Candidemia en no neutropénicos y otras candidiasis sistémicas.</p> <p>Candidiasis esofágica.</p> <p>Infecciones producidas por <i>Scedosporium apiospermum</i>, <i>Fusarium</i> spp. en pacientes refractarios.</p> |

| | |
|--|--|
| Dosis | Intravenosa: dosis de carga de 6mg/kg/dosis cada doce horas las primeras 24 horas y mantenimiento de 3 a 4 mg/kg/dosis cada doce horas administrado en una a dos horas. Oral: se debe administrar una hora antes de las comidas o una hora después, 200 mg cada doce horas. |
| Ajuste de dosis en insuficiencia renal | La formulación oral no necesita ajustar dosis en pacientes con insuficiencia renal. Cyclodextrina es el vehículo de la formulación IV, que se acumula en pacientes con fallo renal moderado a severo y en hemodiálisis. Debe evitarse el uso en estos pacientes y optar por la formulación oral. |
| Ajuste de dosis en insuficiencia hepática | Evaluar las pruebas funcionales hepáticas antes de comenzar y durante el tratamiento. En pacientes con insuficiencia hepática, la dosis de mantenimiento debe disminuirse a la mitad en pacientes con cirrosis leve a moderada (Child-Pugh A y B). |
| Categoría embarazo | D |
| Interacciones con drogas | La rifampicina, rifabutina (en menor cantidad), fenitoína y carbamazepina reducen las concentraciones de voriconazol. El voriconazol aumenta las concentraciones de algunos antihistamínicos (terfenadina y astemizol), prednisolona, sirolimus, ciclosporina (mitad de la dosis), tacrolimus (reducir la dosis un tercio), ergotamina, warfarina, sulfonilúreas, estatinas, midazolam y otras benzodiazepinas, vincristina y algunos fármacos anti-VIH. Unos pocos fármacos reducen el metabolismo del voriconazol, incluyendo omeprazol y probablemente otros inhibidores de las bombas de protones. |
| Eventos adversos principales | Fotopsias: se produce en aproximadamente 30% de los pacientes. No deja lesiones permanentes y revierte en forma espontánea o al suspender el tratamiento. Reacciones alérgicas cutáneas habitualmente leves y bien toleradas (~8%). Estas aparecen durante los tratamientos prolongados y puede producir enrojecimiento de la piel expuesta al sol, especialmente la cara, con sequedad de ojos y labios, especialmente en los individuos de piel blanca. Aumento de las enzimas hepáticas de 10-15%. Este aumento, al parecer, está asociado a altas concentraciones plasmáticas (>6.000 µg/ml). Se resuelve con la suspensión del tratamiento y parece ocurrir con mayor frecuencia que lo observado con fluconazol. |
| Monitoreo | Realizar pruebas de función hepática, antes y durante el tratamiento. Monitoreo de niveles de drogas para control de niveles terapéuticos y tóxicos. |
| Presentación | Tabletas 200 mg para administración oral. Polvo para suspensión oral 45g (40mg/ml luego de la reconstitución). Polvo liofilizado para inyección intravenosa 200 mg. |

| Posaconazol | |
|----------------------------|--|
| Nombre comercial | Noxafil® |
| Manufacturador | Schering |
| Estructura | Triazólico |
| Mecanismo de acción | Inhibición de la enzima lanosterol 14-β-demetilasa en el complejo citocromo P-450 de los hongos. El resultado es la inhibición de la conversión de lanosterol a ergosterol, con la consecuente depleción de ergosterol, acumulación de precursores y una pérdida de la integridad de la membrana fúngica. |
| Farmacocinética | Se absorbe con un tiempo medio para lograr la máxima concentración de tres a cinco horas, alcanzando los niveles estacionarios plasmáticos en siete a diez días. La absorción se mejora con la comida. El volumen de distribución es de 1,7 litros, lo que sugiere una gran distribución extravascular y penetración en los tejidos. Unión a proteínas, 98%, especialmente albumina. Se metaboliza primariamente por el hígado en conjugados glucurónidos. La vida media de eliminación es de 35 horas, con la mayoría del fármaco eliminado por heces sin metabolizar. Es eliminado principalmente en heces. |
| Farmacodinamia | La relación AUC/CIM es de 25 ¹²⁻²⁵ para lograr el 50% de efectividad, lo que equivale a mantener concentraciones una o dos veces por encima de la CIM, durante el intervalo de dosis. |
| Espectro in vitro | Es el triazol de mayor espectro e incluye en su acción varias especies del orden mucorales a diferencia de los otros triazoles. Activo frente a <i>Aspergillus spp.</i> , <i>Candida spp.</i> , <i>Coccidioides spp.</i> , <i>Histoplasma</i> , <i>Paracoccidioides brasiliensis</i> , <i>Blastomyces dermatitidis</i> , <i>Cryptococcus spp.</i> , <i>Sporothrix schenckii</i> , <i>Fusarium spp.</i> , hongos negros como <i>Bipolaris spp.</i> y <i>Exserohilum spp.</i> Posaconazol es fungicida en el laboratorio contra la mayoría de las cepas de <i>Aspergillus</i> en concentraciones clínicamente relevantes. |
| Indicaciones | Profilaxis de las infecciones fúngicas en la leucemia aguda y en los trasplantados de progenitores hematopoyéticos. Tratamiento de segunda línea en la aspergilosis invasora y mucormicosis. |

| | |
|--|---|
| Dosis | <p>Suspensión oral.</p> <p>Tratamiento: la dosis recomendada es 400 mg vía oral cada doce horas.</p> <p>Profilaxis de las infecciones fúngicas: en la leucemia aguda y en los trasplantados de progenitores hematopoyéticos se utiliza solución en dosis de 200 mg cada ocho horas.</p> <p>* Tabletas de liberación retardada: debe administrarse en dosis de 300 mg cada doce horas el primer día (dosis de ataque) para luego continuar con 300 mg cada 24 horas.</p> <p>** Solución intravenosa: se administra una dosis de carga de 300 mg endovenosa cada doce horas el primer día y luego se continúa con 300 mg cada 24 horas (dosis de mantenimiento).</p> |
| Ajuste de dosis en insuficiencia renal | <p>No requiere cuando se administra por vía oral.</p> <p>En la forma intravenosa, el vehículo Betadex Sulfobutyl Ether Sodium puede acumularse en personas con <i>clearance</i> de creatinina <30.</p> |
| Ajuste de dosis en insuficiencia hepática | <p>Evaluar las pruebas funcionales hepáticas antes de comenzar y durante el tratamiento.</p> <p>En pacientes con insuficiencia hepática, la dosis de mantenimiento debe disminuirse a la mitad; en pacientes con cirrosis, debe ir de leve a moderada (Child-Pugh A y B).</p> |
| Categoría embarazo | C |
| Interacciones con drogas | <p>Tiene menos interacciones que el itraconazol o el voriconazol. Las concentraciones sanguíneas disminuyen cuando se administran conjuntamente con inductores de enzimas como la rifampicina, rifabutina, efavirenz, fenitoína, fenobarbitona, carbamazepina, etc. Se absorbe menos cuando se administra conjuntamente con inhibidores de la bomba de protones como omeprazol, lansoprazol, etc., o antagonistas de los receptores H2 como la cimetidina, ranitidina, etc.</p> |
| Eventos adversos principales | <p>Los más frecuentes incluyen náuseas, diarrea moderada, malestar abdominal, indigestión y boca seca.</p> <p>Aumento de transaminasas con la misma frecuencia que con fluconazol. Las erupciones cutáneas por posaconazol son relativamente frecuentes. Fiebre, fatiga, falta de energía y pérdida de apetito también suelen aparecer.</p> |
| Monitoreo | <p>Realizar pruebas de función hepática antes y durante el tratamiento.</p> <p>Monitoreo de niveles de drogas para control de niveles terapéuticos. La variación interindividual en la absorción y las consiguientes concentraciones es grande. Algunos pacientes trasplantados presentan bajas concentraciones sanguíneas de forma consistente.</p> |
| Presentación | <p>Suspensión oral 40 mg/ml.</p> <p>** Para inyección intravenosa 300mg (18 mg/ml).</p> <p>** Tabletas 100 mg.</p> |

* Posaconazol en tabletas de liberación retardada no disponible en Latinoamérica.

** Posaconazol fue aprobado por la FDA en el año 2014 para uso endovenoso, aún no disponible en Latinoamérica

Isavuconazonium sulfato (prodroga de isavuconazol)

| | |
|----------------------------|---|
| Nombre comercial | Cresemba® |
| Manufacturador | Astellas Pharma |
| Estructura | Azólico |
| Mecanismo de acción | Inhibición de la enzima lanosterol 14- α -demetilasa en el complejo citocromo P-450 de los hongos. El resultado es la inhibición de la conversión de lanosterol a ergosterol, con la consecuente depleción de ergosterol, acumulación de precursores y una pérdida de la integridad de la membrana fúngica. |
| Farmacocinética | La biodisponibilidad oral se estima en 98%. CMAX se alcanza en dos a tres horas luego de su administración oral. Se puede administrar por vía oral con o sin alimentos. 99% de la droga se une a proteínas (predominantemente albumina). Tiene amplio volumen de distribución de aproximadamente 450 l. En la sangre, isavuconazonium sulfato es rápidamente hidrolizado a isovuconazol por esterasas. Isovconazol es sustrato de las enzimas 3 ^a y 3 ^a 5 del citocromo P450. El seguimiento de isavuconazonium sulfato marcado radioactivamente en sujetos sanos demostró que el 46,1% de la dosis radioactiva total se eliminó por las deposiciones y 45,5% se recuperó en la orina. La excreción urinaria de isavuconazol fue de menos del 1% de la dosis administrada. El seguimiento de la administración endovenosa del producto radioactivo revela que el 95% de la dosis total radioactiva se excreta como productos de degradación por la orina. |
| Espectro in vitro | Ha demostrado actividad en la mayoría de los siguientes microorganismos, tanto in vitro como en infecciones clínicas: <i>Aspergillus flavus</i> , <i>Aspergillus fumigatus</i> , <i>Aspergillus niger</i> , y <i>mucorales</i> , tales como <i>Rhizopus oryzae</i> y <i>Mucormycetes spp.</i> |
| Indicaciones | Aspergilosis invasiva Mucormicosis invasiva (Aprobado por FDA 6 de marzo de 2015) |

| | |
|--|--|
| Dosis | Intravenosa y oral: dosis de carga de 372 mg (equivalente a 200 mg de isavuconazol) cada ocho horas por seis dosis (48 horas) y dosis de mantenimiento de 372 mg una vez al día. |
| Ajuste de dosis en insuficiencia renal | No requiere ajustar dosis en insuficiencia renal. |
| Ajuste de dosis en insuficiencia hepática | No requiere ajustar dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (Child-Pugh Clase A y B). No hay experiencia en insuficiencia hepática severa (Child Pugh Clase C). |
| Categoría embarazo | C |
| Interacciones con drogas | Está contraindicado su uso con ketoconazol y rifampicina , por aumento de los niveles de isovuconazol. Su uso debe ser cuidadoso al asociar con lopinavir/ritonavir, atorvastatina, ciclosporina, sirolimus, tacrolimus, midazolam, bupropion, micofenolato, digoxina. |
| Eventos adversos principales | Las reacciones adversas más frecuentes son náuseas (26%), vómitos (25%), diarrea (22%), cefalea (17%), elevación de pruebas hepáticas (16%), hipokalemia (14%), constipación (13%), disnea (12%), tos (12%), entre otras. Reacciones adversas serias se presentaron en 55% de los pacientes (223/403). El 14% (56/403) descontinuaron en forma permanente la terapia, las principales causas de suspensión permanente fueron: confusión (0,7%), insuficiencia renal aguda (0,7%), aumento de la bilirrubina (0,5%), convulsión (0,5%), disnea (0,5%), epilepsia (0,5%), insuficiencia respiratoria (0,5%), y vómitos (0,5%). |
| Presentación | Cápsulas de 186 mg de isavuconazonium sulfato (equivalente a 100 mg de isavuconazol) Polvo liofilizado para inyección intravenosa de 372 mg de isavuconazonium sulfato (equivalente a 200 mg de isovuconazol) |

| Ketoconazol | |
|----------------------------|--|
| Nombre comercial | Varios |
| Manufacturador | Janssen Cilag |
| Estructura | Triazólico En julio de 2013, la FDA restringió la utilización del ketoconazol como un fármaco de último recurso, ya que existen otros antifúngicos que son superiores y con menos efectos adversos. |
| Mecanismo de acción | Inhibición de la enzima lanosterol 14- α -demetilasa en el complejo citocromo P-450 de los hongos. El resultado es la inhibición de la conversión de lanosterol a ergosterol, con la consecuente depleción de ergosterol, acumulación de precursores y una pérdida de la integridad de la membrana fúngica. |
| Farmacocinética | El ketoconazol se absorbe rápidamente en el tubo digestivo, dependiendo del pH ácido. Se une en 95-99% a proteínas (especialmente albumina). Es metabolizado parcialmente en el hígado y se elimina principalmente con la bilis y las heces. Su semivida plasmática oscila en torno a las ocho horas. |
| Farmacodinamia | La relación AUC/CIM es de 25 ¹²⁻²⁵ para lograr el 50% de efectividad. |
| Espectro in vitro | Es activo frente a dermatofitos, levaduras del género <i>Candida</i> , <i>Criptococo</i> , <i>Histoplasma</i> y <i>Blastomyces</i> . |
| Indicaciones | Fue el primer azólico en emplearse en el tratamiento de micosis profundas, pero ha sido desplazado por otros azólicos con más ventajas en espectro de acción, farmacocinética y toxicidad. Sin embargo, continúa siendo un fármaco útil en micosis superficiales (dermatofitosis y candidiasis cutáneo-mucosas). |

| | |
|--|--|
| Dosis | 200 a 400 mg al día, preferentemente con las comidas. |
| Ajuste de dosis en insuficiencia renal | No requiere. |
| Ajuste de dosis en insuficiencia hepática | No debe utilizarse en pacientes con daño hepático. |
| Categoría embarazo | C |
| Interacciones con drogas | <p>Aumento del efecto tóxico: debido a la inhibición de CYP3A4 hepático, el uso de ketoconazol está contraindicado con el astemizol, la cisaprida, la lovastatina, el midazolam, la simvastatina y el triazolam, pues produce un incremento sustancial en la toxicidad de estos medicamentos.</p> <p>Disminución del efecto: niveles séricos de ketoconazol son disminuidos por la carbamazepina, la didanosina, la isoniazida, el fenobarbital, la fenitoína, el rifabutín y la rifampicina. No debe administrarse conjuntamente con la rifampicina. La absorción requiere acidez gástrica, no se debe administrar con antiácidos. Disminuye eficacia de anticonceptivos.</p> |
| Eventos adversos principales | <p>Puede producir daño hepático severo, insuficiencia adrenal por disminución en la síntesis de corticosteroides.</p> <p>Náuseas, vómitos, dolor abdominal, estreñimiento, diarrea.</p> <p>Ginecomastia y alteraciones menstruales.</p> |
| Monitoreo | Realizar pruebas de función hepática, antes y durante el tratamiento. |
| Presentación | Tabletas 200 mg para administración oral. |

| Caspofungina | |
|----------------------------|---|
| Nombre comercial | Cancidas® |
| Manufacturador | MSD |
| Estructura | Lipopéptico semisintético |
| Mecanismo de acción | <p>Inhibición de manera no competitiva de la (1→3)-β-D-glucano sintetasa impidiendo la síntesis de D-glucano (Figura 1), polisacárido estructural más importante, que representa entre 50-60% del peso seco de la membrana de la célula. Esto produce inestabilidad osmótica y muerte de la célula.</p> <p>El D-glucano no está presente en los mamíferos, por lo tanto disminuye la toxicidad para sus células.</p> |
| Farmacocinética | <p>No tienen biodisponibilidad oral, elevada unión a proteínas, bajas concentraciones en líquido cefalorraquídeo y orina.</p> <p>Farmacocinética lineal luego de la administración de una dosis de 50 mg, C_{máx}: 7,64 mg/l. Valores de AUC mg/h/l 87,9-114,8. Unión a proteínas 96-97%. Vida media de nueve a once horas.</p> <p>Metabolismos vía hidrólisis, N acetilación y también degradación espontánea a productos inactivos.</p> <p>Eliminación de 35% en heces y 41% en orina, solamente 1,4% como droga sin cambios.</p> |
| Farmacodinamia | Fungicida por mecanismo de concentración dependiente, con efecto posfungicida prolongado. |
| Espectro in vitro | <i>Candida sp.</i> , <i>Aspergillus sp.</i> y otros hongos oportunistas. |

| | |
|--|--|
| Indicaciones | <p>Candidemia y otras infecciones producidas por <i>Candida</i>: abscesos abdominales, peritonitis, empiema pleural.</p> <p>Candidiasis esofágica.</p> <p>Tratamiento empírico en pacientes neutropénicos febriles con sospecha de infección fúngica.</p> <p>Aspergilosis invasivas de segunda línea en pacientes que son refractarios o intolerantes a anfotericina o azoles.</p> |
| Dosis | <p>Adultos: administración en infusión intravenosa lenta de una hora. 70 mg como dosis de carga el primer día, seguido de 50 mg/día.</p> <p>Niños de 3 meses a 17 años: dosis de carga de 70 mg el primer día, continuando con 50mg/m². Tiempo de infusión de 60 minutos.</p> |
| Ajuste de dosis en insuficiencia renal | No requiere. |
| Ajuste de dosis en insuficiencia hepática | Reducir la dosis en insuficiencia moderada (Child-Poug 7 a 9). Dosis recomendada: 35 mg/día de mantenimiento siguiendo con la misma dosis de carga de 70 mg. |
| Interacciones con drogas | Tacrolimus, cyclosporine, rifampicina, fenitoína, carbamazepina, dexametasona, efavirenz y nevirapina. |
| Eventos adversos principales | En general, bien toleradas. Ocurren en un 3% de los pacientes: eosinofilia, náuseas y vómitos, elevación de transaminasas menos de cinco veces, hipocalcemia, cefalea, flebitis, eventos relacionados a la infusión. |
| Presentación | Frasco-ampolla de 50 y 70 mg de polvo liofilizado. |

| Micafungina | |
|----------------------------|---|
| Nombre comercial | Micamine® |
| Manufacturador | Astellas Pharma |
| Estructura | Lipopéptico semisintético |
| Mecanismo de acción | <p>Inhibición de manera no competitiva de la (1→3)-β-glucano sintetasa impidiendo la síntesis de D-glucano (Figura 1), polisacárido estructural más importante, que representa entre 50-60% del peso seco de la membrana de la célula. Esto produce inestabilidad osmótica y muerte de la célula.</p> <p>El D-glucano no está presente en los mamíferos, por lo tanto disminuye la toxicidad para sus células.</p> |
| Farmacocinética | <p>No tiene biodisponibilidad oral, elevada unión a proteínas, bajas concentraciones en líquido cefalorraquídeo y orina.</p> <p>Farmacocinética lineal luego de la administración de una dosis de 50 mg. Cmáx: 5 mg/l, y luego de 200 mg 7,8 mg/l. Valores de AUC 66 mg/h/l. Unión a proteínas: 99,8%. Vida media de once a quince horas.</p> <p>Metabolismos vía catecol-O-metiltransferasa, 40% fecal, <15% en orina como droga sin cambios.</p> |
| Farmacodinamia | Fungicida por mecanismo de concentración dependiente, con efecto posfungicida prolongado. |
| Espectro in vitro | <i>Candida sp.</i> , <i>Aspergillus sp.</i> y otros hongos oportunistas. |
| Indicaciones | <p>Candidemia y otras infecciones producidas por <i>Candida</i>: abscesos abdominales, peritonitis, empiema pleural.</p> <p>Candidiasis esofágica.</p> <p>Profilaxis de <i>Candida</i> en trasplante hematopoyético.</p> |

| | |
|--|--|
| Dosis | Tratamiento de candidemia y candidiasis invasiva: 100 mg/día. Tratamiento de esofagitis por Candida: 150 mg/día. Profilaxis trasplante hematopoyética: 50 mg/día. |
| Ajuste de dosis en insuficiencia renal | No requiere. |
| Ajuste de dosis en insuficiencia hepática | No requiere. |
| Categoría embarazo | C |
| Interacciones con drogas | Ciclosporina, itraconazol, nifedipina y sirolimus. |
| Eventos adversos principales | En general, son bien toleradas. Rash mediado por histamina y delirios son las reacciones que hacen que deba suspenderse micafungina. Reacciones en el sitio de inserción. |
| Monitoreo | Realizar pruebas de función hepática, antes y durante el tratamiento. |
| Presentación | Frasco-ampolla de 50 y 100 mg de polvo liofilizado. |

| Anidulafungina | |
|----------------------------|---|
| Nombre comercial | Eraxis [®] , Ecalta [®] |
| Manufacturador | Pfizer |
| Estructura | Lipopéptico semisintético |
| Mecanismo de acción | <p>Inhibición de manera no competitiva de la (1→3)-β-glucano sintetasa impidiendo la síntesis de D-glucano (Figura 1), polisacárido estructural más importante, que representa entre 50-60% del peso seco de la membrana de la célula. Esto produce inestabilidad osmótica y muerte de la célula.</p> <p>El D-glucano no está presente en los mamíferos, por lo tanto disminuye la toxicidad para sus células.</p> |
| Farmacocinética | <p>No tiene biodisponibilidad oral, elevada unión a proteínas, bajas concentraciones en líquido cefalorraquídeo y orina.</p> <p>Farmacocinética lineal, luego de la administración, una dosis de 50 mg 2 mg/l y luego de 7,8 mg/l.</p> <p>Valores de AUC: 110 µg/h/ml con dosis de 100-200 mg, 51 µg h/ml con dosis de 50 mg.</p> <p>Unión a proteínas de 99%. Vida media de once a quince horas.</p> <p>Metabolismos: biodegradación.</p> <p>Vida media: 24 horas.</p> |
| Farmacodinamia | Fungicida por mecanismo de concentración dependiente, con efecto posfungicida prolongado. |
| Espectro in vitro | <i>Candida sp.</i> , <i>Aspergillus sp.</i> y otros hongos oportunistas. |
| Indicaciones | <p>Candidiasis esofágica.</p> <p>Profilaxis de <i>Candida</i> en trasplante hematopoyético.</p> |

| | |
|--|---|
| Dosis | <p>Candidemia: 200 mg de carga en día 1 seguido de 100 mg/día.</p> <p>Candidiasis esofágica: 100 mg de carga día 1 continuando con 50 mg/día.</p> <p>Tiempo de infusión: 60 minutos.</p> |
| Ajuste de dosis en insuficiencia renal | No requiere. |
| Ajuste de dosis en insuficiencia hepática | No requiere. |
| Categoría embarazo | C |
| Interacciones con drogas | Nifedipina y sirolimus. |
| Eventos adversos principales | En general son bien toleradas. Náuseas, diarrea. |
| Presentación | Frasco-ampolla de 50 y 100 mg de polvo liofilizado. |

Tablas comparativas entre las diferentes formulaciones de anfotericina

2

TABLA 1. Parámetros farmacocinéticos de anfotericinas

| | Dosis (mg/kg) | C _{máx} (mg/l) | V _{ss} (l/kg) | AUC 0-24(mg.h/ml) |
|--------------|---------------|-------------------------|------------------------|-------------------|
| AMBD | 0,6 | 1,1 | 5,1 | 17 |
| AMBL | 1 | 12,2 | 0,14 | 211 |
| | 2,5 | 31,4 | 0,16 | 419 |
| | 5 | 83 | 0,1 | 523 |
| AMBCL | 1,2 | 2,2 | 20 | 6,7 |
| | 2,5 | 2,4 | 23 | 6,8 |
| | 5 | 1,7 | --- | 9,5 |

TABLA 2. Concentración en los tejidos de las diferentes formulaciones de anfotericina luego de siete horas de administración

| | Médula ósea ($\mu\text{g/g}$) | Hígado ($\mu\text{g/g}$) | Grasa ($\mu\text{g/g}$) | Plasma ($\mu\text{g/g}$) |
|--------------|------------------------------------|-------------------------------|------------------------------|-------------------------------|
| AMBD | $8 \pm (5,7)$ | $26,9 \pm 4,8$ (19,2) | $1,2 \pm 0,3$ (0,86) | $1,4 \pm 0,3$ |
| AMBL | $39,5 \pm 4,7$ (0,66) | $59,8 \pm 6,9$ (1) | $8,9 \pm 1,9$ (0,15) | $59,5 \pm 1,8$ |
| AMBCL | $35,4 \pm 12,7$ (42,1) | $57,9 \pm 5,3$ (68,9) | $2,1 \pm 1,3$ (2,5) | $0,84 \pm 0,1$ |

Groll AH, Giri N, Petraitis V, Petraitiene R, Candelario M, Bacher JS, et al. Comparative efficacy and distribution of lipid formulations of amphotericin B in experimental *Candida albicans* infection of the central nervous system. *J Infect Dis.* 2000; 182: 274-8.

TABLA 3. Propiedades comparadas de las diferentes formulaciones de anfotericina

| | AMBD | AMBCL | AMBL |
|-------------------------------------|------|-------|------|
| Eficacia | +++ | +++ | +++ |
| Nefrotoxicidad | +++ | ++ | + |
| Efectos adversos infusinales | +++ | ++ | ± |

Tablas comparativas de triazoles

TABLA 1. Actividad in vitro de los triazoles

| | Fluconazol | Itraconazol | Voriconazol | Posaconazol | Isavuconazol |
|---|------------|-------------|-------------|-------------|--------------|
| <i>Candida</i> spp. | | | | | |
| <i>C. albicans</i> | ++ | ++ | ++ | ++ | ++ |
| <i>C. glabrata</i> | +/- | +/- | + | + | ++ |
| <i>C. tropicalis</i> | ++ | ++ | ++ | ++ | ++ |
| <i>C. parapsilopsis</i> | ++ | ++ | ++ | ++ | ++ |
| <i>C. krusei</i> | - | +/- | + | + | + |
| <i>Aspergillus</i> spp. | - | + | ++ | ++ | ++ |
| <i>Cryptococcus neoformans</i> | + | + | ++ | ++ | ++ |
| <i>Histoplasma</i> sp. | + | + | + | + | + |
| <i>Coccidioides</i> sp. | +/- | +/- | +/- | +/- | +/- |
| <i>Scedosporium</i> spp. | | | | | |
| <i>S. apiospermum</i> | - | +/- | + | + | + |
| <i>S. prolificans</i> | - | N | +/- | +/- | +/- |
| <i>Fusarium</i> spp. | - | - | + | + | + |
| Zigomycete | - | +/- | - | + | + |
| - Sin actividad, +/- actividad leve, + actividad moderado, ++ actividad buena | | | | | |

TABLA 2. Farmacocinética de triazoles

| | Fluconazol | Itraconazol | Voriconazol | Posaconazol | Isavuconazol |
|--------------------------------|----------------------------------|---|--|---|--|
| Absorción % | 90 | Variable (dependiente de formulación y pH gástrico) | 95% | Variable (dependiente de la frecuencia de la dosis y la comida) | Muy elevada |
| Volumen de distribución | 0,7-0,8 | 11 | 4,6 | 7-25 | 4, 4-7, 7 |
| T máx (h) | 2-4 | 4-5 | 1-2 | 3-6 | 1, 5-3 |
| Vida media (h) | 22-31 | 35-64 | 6-24 | 15-35 | 50-104 |
| Metabolismo | Mínimo (11% hepático) | Hepático (CYP 3A4) | Hepático (CYP 2C19m, 3A4) | Mínimo hepático por glucoronidación | Hepático CYP 3A4 |
| Eliminación | Renal (80% sin cambios en orina) | Fecal>> renal; primariamente los metabolitos (<1% sin cambios en orina) | Renal >> fecal; metabolitos inactivos (<2% sin cambios en orina) | Fecal>>renal (66% sin cambios en heces; en orina <1% sin cambios y 13% con cambios) | <1% orina. Productos de degradación en orina |

TABLA 3. Monitoreo de los triazoles

| Droga | Monitoreo sérico HPLC** | Rango | Tiempo de la muestra |
|---|---|--|-------------------------|
| Fluconazol | No indicado | NA | NA |
| Itraconazol | Sí Evaluar la absorción | Profilaxis: >0,5 µg/ml Tratamiento: >1 µg/ml | 4 a 7 días |
| Voriconazol | Sí Metabolismo variable, toxicidad e interacciones | Profilaxis: >0,5 µg/ml Tratamiento: 2-6 µg/ml | 4 a 7 días Seguridad |
| Posaconazol | Sí Evaluar respuesta terapéutica | 0,5 a 1,5 µg/ml | 4 a 7 días |
| ** <i>High-performance liquid chromatography (HPLC) or liquid chromatography-mass spectroscopy assays (LC/MS)</i> | | | |

Tablas comparativas de equinocandinas

TABLA 1. Actividad de las equinocandinas (CIM)

| Microorganismo | Caspofungina | Micafungina | Anidulofungina |
|--------------------------|--------------|-------------|----------------|
| <i>C. albicans</i> | 0,06 | 0,03 | 0,06 |
| <i>C. parapsilopsis</i> | 1 | 2 | 2 |
| <i>C. tropicalis</i> | 0,06 | 0,06 | 0,06 |
| <i>C. guilliermondii</i> | 2 | 1 | 1 |
| <i>C. lusitaniae</i> | 0,5 | 0,5 | 0,25 |
| <i>C. kefyri</i> | 0,12 | 0,015 | 0,06 |
| <i>A. flavus</i> | 0,03 | <0,01 | <0,03-0,12 |
| <i>A. fumigatus</i> | 0,03-8 | <0,01-0,3 | <0,01-0,12 |
| <i>A. Niger</i> | 0,12-2 | <0,01 | <0,03-0,06 |
| <i>A. nidulans</i> | <0,25-4 | <0,01 | <0,01 |

TABLA 2. Farmacocinética de las equinocandinas

| | Caspofungina | Micafungina | Anidulofungina |
|--|--------------------|---|----------------|
| Cmáx a 70-75 mg/día (µg/ml) | 12,1 (11,1-13,2) | 10,9 (DS 1,5) | 3,44 |
| AUC 0-24 (estado estable (µ h-1 ml-1)) | 100,5 (87,9-114,8) | 111,3 (DS 14,1) | 44,4 |
| Beta t ½ (h) | 10,6 (SD 1,1) | 11-17 | 18,1 |
| Rango terapéutico plasmático (µg/ml) | 1-2 | Candidiasis 0,02-2 Aspergilosis 0,02 | 0,5 |
| Clearance (m/min) | 10-12,5 | 10,5 | 0,25 |
| Volumen de distribución (l/kg) | + | 0,26 | 0,57 |
| Tiempo vida media en falla hepática (h) | NA (prolongada) | 14,4 (DS 0,8) | 34 - 42 |
| Tiempo vida media en falla renal severa (h) | NA ++ | 14,2 (DS 1,5) | 33 - 42 |
| Unión a proteínas | 96% | 99,8% | 84% |
| Concentración urinaria (% plasma) | 1,4 | 0,7 | <0,1 |
| Concentración LCR (% plasma) | Baja | Baja | <0,1% |

Los datos se expresan en promedio (DS), mediana (IQR), rango o porcentaje. Los datos son derivados de diferentes ensayos y, por lo tanto, no siempre son directamente comparables.

NA: no disponible.

t ½: tiempo vida media.

***Anidulofungina:** dosis de carga 150, seguida de 75 mg diarios; **casprofungina:** 70 mg diarios.

+Datos no disponibles debido a que la captación en los tejidos es compleja.

++ Probablemente similar en adultos sanos.

