Manual de infecciones fúngicas sistémicas

MANUAL PRÁCTICO

EDITORES

Ana Paulina Cel

Fernando Riera

Luis Thompson

DIRECCION GENERAL

ADMINISTRACIÓN Y ORGANIZACIÓN:

Ana Paulina Celi

Asociación Panamericana de Infectología 2015

PREFACIO

Las infecciones fúngicas han aumentado en frecuencia e importancia en los últimos años. Los estudios epidemiológicos publicados en los últimos años han destacado además que estas infecciones se acompañan de una mortalidad preocupante en Latinoamerica

En este contexto la Asociación Panamericana de Infectología, considera que la capacitación de los profesionales de la salud es uno de los principales componentes para lograr que los pacientes que padecen Infecciones Fúngicas tengan mejor evolución.

En este sentido se decidió que la Comisión de Infecciones Fúngicas, desarrollara este Manual Práctico con el objetivo de brindar una herramienta accesible de diagnóstico y terapia que ayude al clínico al manejo de estas infecciones en Latinoamérica.

Los autores y editores hemos realizado un esfuerzo por compilar y consensuar los mejores datos de las autoridades y fuentes más confiables de la literatura. Sin embargo este libro no tiene la intención de constituir la recomendación de una persona ni de un grupo, ni intenta sustituir el consejo individual de un profesional de la salud bien informado y actuando de acuerdo a las circunstancias individuales de su paciente.

AUTORES

Javier Afeltra

Médico Micólogo

Buenos Aires, Argentina

Eduardo Arathoon.

Médico Infectólogo

Guatemala, Guatemala

Raquel Ballesté

Médico Infectólogo

Uruguay

Beatriz Bustamante

Médico Infectólogo

Lima, Perú

Juan Pablo Caeiro

Médico Infectólogo,

Córdoba, Argentina

Ana Paulina Celi de la Torre

Médico Infectólogo

Quito, Ecuador

Arnaldo Colombo

Médico Infectólogo

San Pablo, Brasil.

Jorge Alberto Cortés

Médico Infectólogo

Bogotá, Colombia

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

Luis Thompson

Médico Infectólogo

Santiago, Chile

Iris Nora Tiraboschi

Médico Infectólogo,

Buenos Aires, Argentina

Angela Maria Tobón

Médico Internista

Medellín, Colombia

Dr. Ricardo Rabagliati

Médico Infectólogo

Santiago. Chile

Fernando Riera

Médico Infectólogo

Córdoba, Argentina

Jose Vidal

Médico Infectólogo

Sao Paulo, Brasil

Lourdes Rodriguez Piazze

Medico Infectólogo

Lima, Perú

Jeanette Zurita

Médico Microbiólogo

Quito, Ecuador

CONTENIDO

PARTE 1. INFECCIONES FÚNGICAS

- Aspergilosis 13
- Candidemia/Candidiasis..... 28
- Mucormicosis 41
- Fusariosis 54
- Histoplasmosis 63
- Criptococosis 79
- Coccidioidomicosis 104
- Paraccocidioidomicosis 118
- Esporotricosis 127

PARTE 2. ANTIFÚNGICOS

- Anfotericina b deoxicolato
- Anfotericina B liposomal
- Anfotericina B complejo lipídico
- Fluconazol
- Itraconazol
- Voriconazol
- Posaconazol
- Isavuconazol
- Ketoconazol
- Caspofungina
- Micafungina
- Anidalofungina
- Tablas comparativas de anfotericinas
- Tablas comparativas de triazoles
- Tablas comparativas de equinocandinas

PARTE 1

INFECCIONES FÚNGICAS

ASPERGILOSIS

Dr. Ricardo Rabagliati

Médico Infectólogo
Profesor Asociado
Departamento de Enfermedades Infecciosas del Adulto
Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile
Santiago, Chile

I. Introducción

Aspergillus spp. es un hongo filamentoso 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 haciéndolo 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, la mayoría de los casos de enfermedad son provocados 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 y factores de riesgo

La aspergilosis afecta fundamentalmente a pacientes inmunocomprometidos por distintas causas.[1-4] En los pacientes con neoplasias hematológicas, es particularmente frecuente en 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, siendo el 80% aspergilosis.[7]

El siguiente grupo de riesgo en frecuencia son los pacientes trasplantados de precursores hematopoyéticos (TPH), predominando los receptores de trasplante alogeneicos sobre los autólogos (10% vs. 4,8%). En estos, puede presentarse durante la fase de preimplantación, pero también durante la enfermedad de injerto versus huésped.[6] En receptores de trasplante de órganos sólidos, suele ser más frecuente en el trasplante pulmonar seguido del cardiaco.[8] En pacientes inmunocomprometidos por infección por VIH o por uso de corticoides o inmunosupresores por enfermedad autoinmune ha sido menos descrito.[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), receptores de corticoides y pacientes con falla hepática.[10]

Aspergilosis es una enfermedad grave con mortalidad 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 alogeneico sobre autólogo;
- Trasplante de órganos sólidos;
- Uso de terapias biológicas como anti-TNFα y anti-CD52;
- Linfocitopenia CD4 <100 cel/mm^3;
- 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 seguido del rinosinusal es más frecuente; el compromiso cerebral, de frecuencia intermedia; y las afecciones gastrointestinal, cutánea, cardíaca, ocular y osteoarticular, raras. Produce un cuadro grave con riesgo de diseminación en individuos profundamente inmunocomprometidos.

   En este capítulo profundizaremos los aspectos de diagnósticos 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) y la segunda corresponde a una manifestación de hipersensibilidad observada en pacientes con asma o fibrosis quística.

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 complejo[17] y requiere 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 es 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 y excretado durante la fase de crecimiento del hongo, siendo su nivel proporcional a la carga fúngica en el tejido. Es utilizado en el diagnóstico de aspergilosis invasiva y también tiene valor pronóstico (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 invasiva; en estos casos se recomienda el dosaje 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%. El dosaje en LBA es más temprano que el dosaje en suero y por lo tanto permite un diagnóstico más precoz.

Existen otros marcadores, con menos información publicada, como el antígeno de manano y antimanano, *lateral flow device* y el uso de biología molecular.

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.[23] 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.

Se han desarrollado una serie de criterios de diagnóstico de infección posible, probable y probada, con el objetivo de estandarizar las definiciones para aplicar en los estudios clínicos, facilitando su comparabilidad (Tabla 1).[24-25]

VI. Tratamiento

Por años, 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.[26] 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-a-desmetilasa, resultan en alteración de la membrana celular, llevando a la muerte celular. También inhiben las enzimas dependientes del citocromo P450 de la cadena respiratoria.[26]

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 se ha logrado con uso secuencial de tratamiento intravenoso seguido luego por vía oral durante doce semanas, logrando respuesta parcial y completa en 48% de los pacientes en una serie de 31, en un estudio no comparativo.[27]
- 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, 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, en el sistema nervioso central (SNC) su concentración es aproximadamente de 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 significativa mayor sobrevida.[28]
- Dosis de carga de 6 mg/kg cada doce horas 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 alucionaciones visuales.
- Es necesario el dosaje de niveles plasmáticos, a fin de evitar toxicidad y asegurar buena respuesta.[29]

c. Posaconazol

- Se encuentra disponible en solución oral. 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.[30]
- 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.[26]

Existe mayor información con el uso de caspofungina en aspergilosis que con 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%.[31] 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, así como con el uso de efavirenz, nelfinavir, nevirapina, fenitoína, rifampicina, dexametasona y de carbamazepina reducen las concentraciones de caspofungina, lo que obliga a subir las dosis de antifúngicos.

3. Polienos

Actúan por unión a ergosterol, el principal esterol de la membrana fúngica, generando la formación de canales iónicos que conduce a la muerte celular. La especie *A. terreus* es resistente a anfotericina. Existe como anfotericina B deoxicolato y formulaciones lipídicas: liposomal, complejo lipídico y dispersión coloidal.[26]

La mayor toxicidad de la anfotericina es con 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. Un aspecto relevante a considerar es el elevado costo de las formulaciones lipídicas. Al agrupar estudios retrospectivos, la mejor respuesta con anfoetricina liposomal en infecciones por hongos filamentosos es de 51%.[32]

VII. Estrategias terapéuticas

Existen diferentes estrategias para usar antifúngicos en aspergilosis: Estas son 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 en riesgo.

  - 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).

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 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 a pacientes neutropénicos, luego de persistir febriles a pesar de recibir terapia antibiótica, al agregar antifúngicos, presentaban menor mortalidad.
- Más recientemente, se han comparado los antifúngicos disponibles usados de manera empírica en estudios aleatorios, 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.

De acuerdo con estos, para esta estrategia la recomendación de antifúngicos para el tratamiento empírico de enfermedad fúngica invasora es:

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

4. Tratamiento dirigido

- Recomendado en casos de infección en categoría probada. En la aspergilosis pulmonar, sinusal, SNC, cardiaca u 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 ivía intravenosa (B-II),
  - posconazol 200 mg cuatro veces al día (B-III),
  - itraconazol 400 mg al día (B-III).

- Asociaciones de antifúngicos: existen pocos estudios que evalúen la asociación (C-III).

- 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):[26]

    - 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 a considerar en el tratamiento: [26]

- 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.[33]

TABLA 1. Resumen de criterios diagnósticos revisados de enfermedad fúngica invasiva según consenso EORTC/MSG	
Factores del huesped	• Neutropenia • Receptor trasplante progenitores hematopoyéticos • Uso de corticoesteroides por más de tres semanas • Inmunodeficiencia primaria
Críterios clínicos	• Enfermedad respiratoria baja (al menos uno): nódulos con o sin halo, creciente aéreo o cavidad • Traqueobronquitis • Rinosinusitis Sinusitis en etudio 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.
Críterios micológicos	Directos: tinciones o cultivos positivos. Indirectos: galactomananos o (1→3)-β-D-glucano.
Infección probada	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.
Infección probable	Factores del huésped más criterios clínicos y criterios micológicos.
Infección posible	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 noninvasive diagnostic tool for invasive aspergillosis in prolongued 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. Caillot 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.
24. Ascioglu 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.
25. 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.

26. 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.
27. 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.
28. 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.
29. 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.
30. 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.
31. 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.
32. 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.
33. Nucci M, Perfect JR. When primary antifungal therapy fails. Clin Infect Dis. 2008; 46: 1426-33.

CANDIDEMIA/CANDIDIASIS INVASORA EN ADULTOS

El Comité de Micología de la Asociación Panamericana de Infectología (API) ha decidido considerar las «Recomendaciones para el manejo de la candidemia en el adulto en América Latina», publicado en la *Revista Iberoamericana de Micología* en el año 2013 (Rev Iberoam Micol. 2013; 30: 179-88), como documento oficial de API. Este ha sido elaborado por los miembros del grupo Latin America Invasive Mycosis Network, conformado por las siguientes personas:

Marcio Nucci

Universidad Federal de Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brasil.

Flavio Queiroz Telles

Universidad Federal de São Paulo, São Paulo, Brasil.

Arnaldo Colombo

Universidad Federal de São Paulo, São Paulo, Brasil.

María Elena Santolaya

Hospital Luis Calvo Mackenna, Universidad de Chile, Santiago, Chile.

Luis Thompson Moya

Clínica Alemana, Universidad del Desarrollo, Santiago, Chile.

Manuel Guzmán Blanco

Hospital Privado Centro Médico de Caracas, Caracas, Venezuela.

Iris Nora Tiraboshi

Hospital de Clínicas José de San Martín, Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina.

Alberto Cortés

Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia.

Juan Echeverría

Universidad Peruana Cayetano Heredia, Lima, Perú.

José Sifuentes

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición, Tlalpan, México.

Jeannete Zurita

Servicio de Microbiología y Tuberculosis, Hospital Vozandes, Quito, Ecuador.

Tito Alvarado Matute

Centro Médico, Tegucigalpa, Honduras.

I. Introducción

La candidemia es una de las micosis oportunistas más frecuentes en todo el mundo. La epidemiología de la candidemia en América Latina no ha sido estudiada tan ampliamente como en el hemisferio norte. En 2013 se llevó a cabo un estudio prospectivo, de vigilancia epidemiológica, basada en datos de laboratorio y llevado a cabo en 22 hospitales de atención terciaria de ocho países de América Latina; en este estudio se encontró una incidencia de candidemia de 0,98 casos por 1000 admisiones hospitalarias, con una amplia variación entre los países (a modo de ejemplo, de 0,32 en Chile hasta 1,75 en Argentina). 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]

Las especies que más comúnmente causan candidemia en el estudio realizado por la Latin American Mycosis Network son *Candida albicans* (42%), *Candida tropicalis* (21%), *Candida parapsilosis* (19%) y *Candida glabrata* (7%).[1]

II. Impacto del diagnóstico temprano de la candidemia

El pronóstico en el tratamiento de los pacientes con candidemia se relaciona de forma directa con el momento de inicio 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).[2]

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

Se han realizado esfuerzos para identificar mejor a los pacientes con riesgo de candidemia utilizando puntajes clínicos y reglas de predicción. Algunos de estos han sido validados, pero ninguno es aceptado universalmente, 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 subsiguiente infección en pacientes críticos. Este *score* es determinado 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 ≥0,5 tiene una especificidad de 69%, un valor predictivo positivo de 66% y un valor predictivo negativo de 100% para predecir la presencia de candidemia o candidiasis invasiva. Ambos valores fueron de 100% cuando se utilizó un IC corregido ≥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 universal.

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.

Estudios han demostrado diferentes esquemas de calificación, incorporando en la comparación la medición de nivel sérico de (1→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 (sensiblidad de 93%, especificidad de 86%), seguido de CS y de IC. [2-6]

IV. Recomendaciones para el diagnóstico de la candidemia en América Latina[7]

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

1. El hemocultivos es el *gold standard* como método de diagnóstico en la candidiasis invasiva.
2. Se recomiendan los frascos aerobios y los sistemas de hemocultivo automatizados para una óptima sensibilidad.
3. Debe identificarse la especie a la que pertenecen los aislamientos clínicos de *Candida*.

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).
2. Se puede considerar la histopatología o microscopía directa para el diagnóstico de infecciones profundas por *Candida*, tanto para CDC 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 CHROM-agar Candida (Tabla 1).
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 lo siguiente:

    a. Micromorfología complementada por pruebas bioquímicas (API 20C, API 22C, VITEK 2 o MicroScan Yeast Identification Panel)
    b. Métodos moleculares en situaciones específicas.

4. Se deben considerar los métodos moleculares (PCR y MALDI-TOF) 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

Especies	Color y morfología
Candida albicans	Verde
Candida tropicalis	Azul oscuro a azul grisáceo (con un halo rosa en el agar)
Candida krusei	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 Latina[2]

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

1. Los pacientes no neutropénicos deben ser cuidadosamente seleccionados para la profilaxis. 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.
2. 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.

B. Sumario de recomendaciones para la profilaxis de *Candida* en adultos neutropénicos

1. Se debe considerar firmemente la profilaxis en pacientes neutropénicos con posibilidad de desarrollar una mucositis severa.
2. Los pacientes con leucemia mieloide aguda deben recibir profilaxis durante la terapia de inducción.

3. 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.
4. 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.

C. Sumario de recomendaciones para el tratamiento empírico de la candidemia en adultos no neutropénicos[2]

1. Se debe considerar el tratamiento empírico para los pacientes no neutropénicos con factores de riesgo para candidemia.
2. Las reglas de predicción se pueden emplear en la clínica para ayudar a seleccionar los candidatos para terapia empírica.
3. **No** se pueden efectuar recomendaciones formales respecto al uso de biomarcadores séricos como β-D-glucano.
4. Las recomendaciones de agentes antimicóticos y de sus posologías para el tratamiento empírico son las mismas que para el tratamiento de la infección.
5. No se pueden efectuar recomendaciones respecto a la duración de la terapia empírica.

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

1. La terapia antifúngica empírica es considerar el estándar de atención para los pacientes neutropénicos con fiebre persistente.
2. Aunque el abordaje guiado por el diagnóstico parezca razonable, no se pueden efectuar recomendaciones formales debido a la falta de estudios que avalen esta estrategia.
3. Una formulación lipídica de anfotericina B, una equinocandina o voriconazol son opciones para el tratamiento empírico inicial de pacientes neutropénicos febriles.

a. AmBL: 3 mg/kg/día
b. AmBCL: 5 mg/kg/día
c. Caspofungina: dosis de carga de 70 mg; posteriormente 50 mg diarios.
d. Micafungina: 100 mg diarios.
e. Voriconazol: dosis de carga de 6 mg/kg dos veces al día posteriormente 3 mg/kg dos veces al día.

4. Se recomienda la terapia antifúngica empírica con fluconazol utilizando una dosis de carga de 800 mg (12 mg/kg) y después de 400 mg (6 mg/kg) diarios si le paciente no ha recibido profilaxis contra *Candida*, tiene fiebre persistente, mucositis severa y no tiene riesgo de infección invasiva por mohos.

E. Sumario de recomendaciones para el tratamiento de la candidemia confirmada en no neutropénicos[2]

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 y el agente etiológico sea sensible a fluconazol.
3. En el tratamiento de las infecciones fúngicas cerebrales y oculares se recomienda el uso de triazoles más que el de equinocandinas.
4. No se recomienda el uso de anfotericina b deoxicolato en pacientes de la UCI.
5. Se recomienda el suo de AmBL más que el de AmBCL.

F. Sumario de recomendaciones para el tratamiento de la candidemia 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 y la candidemia está causada por un aislamiento de *Candida* sensible a este (Tabla 2).

Dosis recomendada de fluconazol en pacientes con función renal normal o deteriorada

Función Renal	Dosis de fluconazol
Normal	Dosis de carga 800 mg (12 mg/kg): posteriormente 400 mg (6 mg/mg) diarios
Clearence de creatinina (ml/min)	
>50	Dosis de carga de 50 a 400 mg: posteriormente el 100% de la dosis normal recomendada
<50 (Sin diálisis)	Dosis de carga 50 a 400 mg: posteriormente el 50% de la dosis normal recomendada
Diálisis	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 hematógena[2]

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

Momento del Tratamiento	Circunstancia (recomendación)
Línea basal (día 1)	Evaluación oftalmológica con dilatación cuando se sospecha endocarditis por *Candida*.
	Evaluar la presencia de lesiones cutáneas cuando se sospecha de candidiasis diseminada.

Estudios de imágenes abdominales cuando sesospecha peritonitis.

Evaluar signos de infección cutánea en sitio de acceso del CVC.

Día 3 — Considerar la retirada del catéter si los hemocultivos continúan siendo positivos o si le paciente está clínicamente inestable.

Día 5 — Si persiste la candiasis invasiva, se recomienda lo siguiente siempre que sea aplicable:

- 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.
- Cambiar o retirar todas las líneas centrales.

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

Adultos no neutropénicos y neutropénicos

1. El Grupo de Trabajo recomienda repetir los hemocultivos el día de tratamiento, el día 3 y el día 5.

2. Se recomiendan otros exámenes en circunstancias específicas:

    a. 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.
    b. Día 3: considerar la retirada del catéter si el hemocultivo continúa siendo positivo o si el paciente está clínicamente inestable. Si la candidemia persiste hasta el día 5, retirar o cambiar todas las vías centrales.
    c. Día 5: si la candidemia persiste, repetir la evaluación oftalmológica y los estudios de imagen (ecocardiograma y ultrasonido vascular).

Adultos neutropénicos

1. Si un paciente continúa febril después de siete días, se recomienda efectuar un examen ocular, repetir los hemocultivos y efectuar estudios de imagen.
2. 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 deben repetir los hemocultivos hasta que se detecte la desaparición de la infección.
2. En adultos se deben utilizar de 20 a 30 ml por set de hemocultivo.

VII - Duración del tratamiento de la candidemia[2]

A. Sumario de recomendaciones para la duración del tratamiento de la candidemia en adultos no neutropénicos

1. Se recomiendan 14 días de tratamiento después del primer hemocultivo negativo y de la resolución de signos y síntomas de infección.
2. Se puede requerir una terapia más prolongada en los pacientes con focos metastásicos de infección o endocarditis.

B. Sumario de recomendaciones para la duración del tratamiento de la candidemia en adultos neutropénicos

1. Se recomiendan 14 días de tratamiento después del primer hemocultivo negativo, siempre que se haya producido la resolución clínica de la infección.
2. Se puede requerir una terapia más prolongada en los pacientes con CDC.

VIII - Manejo del catéter. Retirada o mantenimiento del catéter venoso central[2]

1. El CVC puede dejarse en los pacientes adultos no neutropénicos que estén recibiendo tratamiento con una equinocandina o AMBL, siempre que se necesite dicho CVC.
2. Si el paciente no responde al tratamiento (3 a 5 días de terapia), se debe considerar la retirada del CVC.
3. Si hay evidencia de infección en el sitio de acceso o en el trayecto del catéter se recomienda la retirada temprana (en el momento del diagnóstico) del CVC.

Bibliografía

1. Nucci M, Queiroz-Telles F, Alvarado Matute T, Tiraboschi I, Cortes J, Zurita J, et al. Epidemiology of Candidemia in Latin America: A laboratory-based survey. Plos One. 2013; 8 (3): 1-7.
2. Nucci M, Thompson-Moya L, Guzman-Blanco M, Tiraboschi I, Cortes J, Echeverría J, et al. Recomendaciones para el manejo de la candidemia en adultos en América Latina. Rev Iberoam Micol. 2013; 30 (3 S1): 179-188.
3. Pittet D, Monod M, Suter PM, et al. Candida colonization and subsequent infections in critically ill surgical patients. Ann Surg. 1994; 220: 751-8.
4. León C, Ruiz-Santana S, Saavedra P, 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.
5. Ostrosky-Zeichner L, Sable C, Sobrl C, 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.
6. Ostrosky-Zeichner L, Kullberg BJ, Bow EJ, et al. Early treatment of candidemia in adults: A review. Med Mycol. 2011; 49: 113-20.
7. Lopes Colombo A, Cortes J, Zurita J, Guzman-Blanco M, Alvarado Matute T, Queiroz Telles F, et al. Recomendaciones para el diagnóstico de la candidemia en América Latina. Rev Iberoamer Micol. 2013; 30 (3 S1): 150-157.

MUCORMICOSIS (ZIGOMICOSIS)

Dr. Luis Thompson
Médico Internista, Microbiólogo
Profesor Titular
Unidad de Infectología, Departamento de Medicina Interna
Clínica Alemana - Universidad del Desarrollo
Santiago, Chile

Dr. Fernando Riera
Médico Infectólogo
Docente de la Universidad Nacional de Córdoba
Sanatorio Allende
Córdoba, Argentina

Dra. Nora Tiraboshi
Médico 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 de aproximadamente 40% (30-90%) que varía de acuerdo a la forma clínica de presentación y tipo de huesped.[1, 2]

Los agentes de la mucormicosis son ubicuos en la naturaleza y se encuentran en general en materia orgánica en descomposición y son adquiridos por el hombre a través de 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 neutrófílos, 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 a cirugía 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 serie 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, luego de candidiasis y 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 en

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 del huésped comprometidos, 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 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, luego de inhalar 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 en relación a la ingesta de esporas de hongos del **orden mucorales.** Una revisión de 87 casos demostró que el órgano más afectado es el estómago (58%) seguida 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 trauma 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. La puerta de entrada puede estar asociada con heridas traumáticas, apósitos, esquirlas, quemaduras o herida quirúrgica. Afecta la piel, aunque la diseminación o el compromiso de tejidos profundos es una complicación poco frecuente 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 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 clínico[12] se evaluará de acuerdo a la predisposición asociada al cuadro clínico: en el diabético insulinodependiente

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 característicamente 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.

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

En la mucormicosis cutánea será la escarificación de la lesión necrótica. Todos estos materiales se pueden tomar en la cama del paciente o en el laboratorio y permiten tomar varios materiales.

Si no se tienen materiales accesibles, la muestra será una 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 deteriorase 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 anfractuosos, 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 90º y no en 45º 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 u otros artefactos, pseudomicelios o en, el caso de material cerebral, con axones. La no 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, recordar que esta **no se debe morterear**, ya que se destruyen los elementos fúngicos. Se deben realizar improntas y cortar el material en pequeños trozos para su siembra.

Realizar la siembra en medios habituales **sin** cicloheximida: agar Sabouraud glucosado, agar Sabouraud miel, agar lactrimel, etc., e incubar a 28º y 37º.

Luego 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 más tiempo y, en muchas oportunidades, la derivación de la cepa a un centro micológico de referencia para su identificación final. La identificación requerirá la observación de filamentos cenocíticos, la presencia de esporangios y las características de cada especie: rizoides, apófisis, columelas, esporangiolos,

etc.[23] Podrá ser identificado como *Rhizopus*, *Rhizomucor*, *Mucor*, *Lichtheimia* (*Absidia*), *Cunninghamella*, *Mortierella*, *Sincephlastrum*, *Apophysomyces*, etc.

Es importante que con el diagnóstico inicial se pueda 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) que podría corresponder a *Cunninghamela*, que se la notificó resistente a la anfotericina B o la presencia de un esporóforo largo que finaliza con una dilatación semejante a una copa de *champagne* alargada y que permita 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.[24]

Anatomía patológica

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

Diagnóstico molecular

Por secuenciación de los ITS del RNA ribosomal de un cultivo se puede arribar rápidamente a la identificación de la especie.[25] Es probable que en los próximos años esto se consiga rápidamente por estudios con espectometría de masa.[26, 27]

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 proteína C reactiva (PCR) cuantitativa en las muestras de tejido, tendrán un enorme valor, acelerando los tiempos diagnósticos y dándole especificidad al diagnóstico, aunque están aún en investigación y no están disponibles comercialmente para el diagnóstico asistencial de rutina.[24, 28]

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, de manera de conseguir mayores concentraciones con menos nefrotoxicidad. La dosis recomendada es 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 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, 29, 30]

Posaconazol fue aprobado por la FDA (*Food and Drug Administration*, 'Administración de Medicamentos y Alimentos') en 2014 para uso endovenoso, pero aún no está disponible en Latinoamérica. 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).[31]

Una vez que se obtiene buena respuesta clínica a 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 400 mg vía oral cada doce horas. Posaconazol suspensión oral demostró eficacia clínica en un estudio de salvaje realizado en pacientes con mucormicosis que habían fallado o no habían tolerado la terapia convencional. El 60% de los pacientes respondieron en forma completa o parcial a este tratamiento.[32]

Pronto se dispondrá 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 en el tratamiento de la mucormicosis invasora: isavuconazonium sulfato, que es una prodroga de isovuconazol, un azol activo in vitro y en cuadros clínicos de mucormicosis invasora. 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) y 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, siendo también a veces necesario enuclear ojos, resecar hueso para evitar la diseminación y facilitar la llegada de los antifúngicos al sitio de la infección.[1, 6]

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

Posteriormente se requieren múltiples cirugías reconstructivas para mejorar el aspecto de los pacientes y recuperar la función de los tejidos resecados.

En infección pulmonar también en ocasiones se requiere resecar lesiones, que no se logran curar con terapia médica.

Pronóstico

La mucormicosis es una infección grave que se asocia a alta mortalidad. Roden et al analizan 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%; y diseminada, 100%.[2]

Duración del tratamiento

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

TABLA 1. Recomendaciones para el manejo de la mucormicosis

Antifúngicos	Terapia de elección: anfotericina B formulaciones lipídicas Terapia de descalamiento: posaconazol
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:
2. pathophysiology, presentation, and management. Clin Microbiol Rev. 2005; 18: 556-69.
3. 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.
4. 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.
5. Siwek GT, Dodgson KJ, Magalhaes-Silverman M, et al. Invasive zygomycosis in hematopoietic stem cell transplant recipients receiving voriconazole prophylaxis. Clin Infect Dis. 2004; 39: 584-7.
6. Gonzalez CE, Rinaldi MG, Sugar AM. Zygomycosis. Infect Dis Clin North Am. 2002; 16: 895-914.
7. Makino A, Carbó L, Muscolo L. Osteomielitis micótica luego de la reconstrucción del LCA. Revista Argentina de Artroscopia. 2008; 15 (1): 41.
8. 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.
9. Denning D. Global burden of human fungal diseases and their underlying diseases. http://www.gaffi.org/wp-content/uploads/Denning-Global-burden-IUMS-Montreal-JB1.pdf recuperado 18 de agosto de 2014
10. Bouza E, Muñoz P, Guinea J. Mucormycosis: an emerging disease? Clin Microbiol Infect. 2006; 12: 7-23.
11. Tobon AM, Arango M, Fernandez D, Restrepo A. Mucormycosis (zygomycosis) in a heart-kidney transplant recipient: recovery after posaconazole therapy. Clin Infect Dis 2003; 36:1488-1491.
12. 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.
13. Tiraboschi I, Bravo M, Fernandez N. Mucormicosis. Una micosis emergente. Medicina (Buenos Aires). 2012; 72: 23-27.
14. Antoniadou A. Outbreaks of zygomycosis in hospitals. Clin Microbiol Infect. 2009; 15 Suppl 5: S559.
15. 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.
16. Kontoyiannis D, Russell E, Lewis. How I treat mucormycosis. Blood, 2011; 118 (5):1216-1224
17. Mc Nulty JS. Rhinocerebral mucormycosis: predisposing factors. Laryngoscope. 1982; 92: 1140.

18. Ismail MH, Hodkinson HJ, Setzen G, et al. Gastric mucormycosis. Trop Gastroenterol. 1990; 11: 103.
19. Agha FP, Lee HH, Boland CR, et al. Mucormycoma of the colon; early diagnosis and successful management. AJR Am J Roentgenol. 1985; 145: 739.
20. Cheng VC, Chan JF, et al. Outbreak of intestinal infection due to Rhizopus microsporus. J Clin Microbiol. 2009; 47: 2834.
21. JF Adam RD, Hunter G, Di Tomasso J., Comerci G Mucormycosis: emerging prominence of cutaneous infections. Clin Infect Dis. 1994; 19: 67.
22. Cocanour CS, Miller-Crotchett P, Reed RL, et al. Mucormycosis in trauma patient. J Trauma. 1992; 32: 12.
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 Entomophtoramycosis (zygomycosis) and Nomenclatura of the Disease: Molecular Mycology Perspectives. Clin Infect Dis. 2012; 54 Suppl. 1: S8-15.
25. Walsh T, Gameletsou M, McGinnis M, Haydenn R, Kontoyiannis D. Early Clinical and Laboratory Diagnosis of Invasive Pulmonay, Extrapulmonay and Disseminated Mucormycosis (zygomycosis). Clin Infect Dis. 2012; 54 Suppl. 1: S55-60.
26. 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.
27. Bader O. MALDI-TOF-MS based species identification and typing approaches in medical mycology. Proteomics. 2013; 13(5): 288-99.
28. Schrodl W, Haydel T, Schwartze V, Hoffmann K, Grosse-Herrenthey A, Walther G, et al. Direct analysis and identification of pathogenic Lichtheimia species bay matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight analyzer-mediated mass spectrometry. J Clin Microbiol. 2012; 50 (2): 419-27.
29. Buitrago M, Aguado J, Ballen A, Bernal-Martinez 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.
30. Mc Carthy M, Rosengart A, Schuetz AN, et al. Mold infections of the central nervous system. N Engl J Med. 2014; 371: 150.
31. Kontoyiannis DP, Lewis RE. How I treat mucormycosis. Blood. 2011; 118: 1216.
32. Noxafil (posaconazole). Highlights of prescribing information.
33. 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

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

Dr. 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 se encuentra comprendida dentro de las hialohifomicosis, conjuntamente con otros géneros 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 que incluyen: 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; y, además, 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, aire y en los vegetales, si bien es más frecuente aislarlas en zonas tropicales, están ampliamente distribuidos 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 luego de *Aspergillus* es el segundo hongo filamentoso productor de infección fúngica invasora.[1, 4, 6]

Los principales factores de riesgo para infección son: enfermedades oncohematológicas y sus tratamientos, trasplante de células progenitoras hematopoyéticas y de órganos sólidos, la neutropenia prolongada, uso de altas dosis de esteroides, 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. Dentro de 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 - Onicomicosis: es causante de onicomicosis por no dermatofíticos. Afecta principalmente las uñas de los pies; produciendo onicomicosis proximal subungueal, onicomicosis blanco superficial y onicomicosis distal subungueal. La onicomicosis por *Fusarium* constituye la puerta de entrada para la infección diseminada en inmunocomprometidos.

4 - Infección cutánea: en pacientes inmunocompetentes, en general provoca lesiones únicas, localizadas debidas a implantación traumática. Afecta piel, pero puede extenderse a planos profundos y hueso por contigüidad. Produce nódulos, úlceras, paniculitis, y micetomas a 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 a catéteres, artritis, otitis y abscesos cerebrales.

IV - Métodos diagnósticos

Los métodos directos (que ponen en evidencia al agente causal) son 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); en segundo lugar, toda muestra obtenida 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 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: anfotericina liposomal 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] 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 a la noche.[10] Algunos expertos recomiendan combinar

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]

Onicomicosis

La terapia de la onicomicosis 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 sobrevida 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 depende del estado inmunocompetente o no del huésped.

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, Munoz 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.

HISTOPLASMOSIS

Dr. 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
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 2-25% 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 principalmente una fuente de nutrientes para el desarrollo de hongos patógenos.[2]

El mecanismo de transmisión es por vía inhaladora, donde las conidias inhaladas se transforman en levaduras a nivel pulmonar, lugar donde es internalizado por fagocitos. 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 la relación de 4:1, seguramente vinculado a lo ocupacional. La raza blanca es más susceptible hasta en un 25% respecto a la raza 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, relacionado a 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/mm^3), linfocitos CD8 (<650/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 la influenza que 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 influenza.

Complicaciones crónicas de la histoplasmosis aguda: estas complicaciones aparecen meses o años después de la infección inicial. Son debidas a control inadecuado de la proliferación del hongo o a fenómenos fibróticos exagerados. Son ejemplos de estas complicaciones el histoplasmoma, el granuloma mediastinal y la fibrosis mediastinal.[7]

2 - Histoplasmosis pulmonar crónica

La histoplasmosis se describió históricamente en pacientes con sospecha y tratamiento para 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 se presentan con 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, adenopatías predominantemente cervicales. En el laboratorio clínico es común el hallazgo de pancitopenia y radiológicamente, 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 y 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 el tiempo de evolución es mayor. 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 permite observar las levaduras, ovaladas de 2x4 µm, 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 cloramfenicol y cicloheximida, se cultivan a 28 ºC, 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 ºC, permiten 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 en la enfermedad pulmonar aguda (70-90%); en otras formas clínicas de histoplasmosis los cultivos frecuentemente son negativos.[11]

Para los hemocultivos, 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 al 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 desarrollado inicialmente como radioinmunoensayo y enzimoinmunoanálisis (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. Prácticamente no se utiliza fuera de los Estados Unidos, no habiéndose comercializado en la mayoría de los países en Latinoamérica.[15]

Se han observado falsos positivos con la detección de antígeno de *Aspergillus* spp., Platelia Aspergillus EIA (BioRad) en el suero de 50-70% 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, así como también a partir 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 luego 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 contrainmunoelectroforesis 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 incluyen:

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, comparado 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 y voriconazol, han demostrado actividad in vitro contra HC.[23] El posaconazol parece ser más activo in vitro y en infección experimental.[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 a 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, seguido de itraconazol 200 mg, tres veces por día, por tres días, y luego 200 mg dos veces por día por un total de doce semanas (A-III).

La formulación de anfotericina B deoxicolato, administrada en dosis 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 optima 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 doc semanas-III).[66]

- **Histoplasmosis pulmonar crónica**

El tratamiento de elección es el uso de itraconazol, 600 mg/día durante tres días y luego 200 a 400 mg/día durante un año.[8] Algunos investigadores prefieren continuar el tratamiento durante 18-24 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 emplea a dosis de 3 mg/kg/día por vía endovenosa (A-I) o también en complejos lipídicos a dosis de 5/mg/kg/día (A-III). Luego de las dos primeras semanas, puede continuarse con itraconazol 600 mg/día durante tres días y luego 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, y luego continuar con 400 mg vía oral durante un año (A-II).[6]

Se recomienda en pacientes con menos de 150 CD4/mm^3 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)[2727]

La duración del tratamiento con itraconazol depende de la reversibilidad del tratamiento inmunosupresor, aunque en general se considera que debe mantenerse al menos doce meses. A pesar del costo elevado de la anfotericina liposomal, en 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, seguidos 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 podrían ser una alternativa, pero existen solo reportes aislados de uso 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, artralgias y el eritema nodoso pueden tratarse con antiinflamatorios no esteroideos (B-III) y solo en casos graves pueden 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 estents 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 histoplasmomas no requieren tratamiento antifúngico en general. Suelen calcificarse y no dan síntomas; usualmente son 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. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21539506
2. Moquet O, Blanchet D, Simon S, Veron V, Michel M, Aznar C. Histoplasma capsulatum in Cayenne, French Guiana. Mycopathologia [Internet]. 2012 Oct [cited 2014 Oct 17]; 174 (4): 331-4. Available from: 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. Available from: 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. Available from: http://www.scielo.org.ve/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1315-25562001000100005&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. Available from: 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. Available from: 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. Available from: 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. Available from: 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. Available from: 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. Available from: 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. Available from: http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1797635&tool=pmcentrez&rendertype=abstract
12. Bianchi M, Robles AM, Vitale R, Helou S, Arechavala A, Negroni 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. Available from: 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. Available from: 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. Available from: http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3122495&tool=pmcentrez&rendertype=abstract
15. Gutierrez 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. Available from: 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. Available from: 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. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17024507
18. Simon S, Veron 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. Available from: 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. Available from: 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. Available from: 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. Available from: 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. Available from: 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. Available from: 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. Available from: 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. Available from: 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. Available from: 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. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24046304

CRIPTOCOCOSIS

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

Dr. Flavio de Queiroz Telles
Profesor Asociado Hospital de Clínicas
Universidad Federal de Curitiba
Paraná, Brasil

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

Dra. Ana Paulina Celi de la Torre
Jefe de Servicio de Infectología
Hospital General de las Fuerzas Armadas de Quito
Jefe de Cátedra de Infectología para el Posgrado de Medicina Interna
Universidad Central del Ecuador
Quito, Ecuador

Dr. Vinicius Ponzio
Médico Infectólogo
Grupo de Micología Clínica e Infecciones en Trasplante
UNIFESP/EPM
Médico de Infectología Clínica del Hospital Nove de Julho
Médico del SCIH del Hospital de Riñón e Hipertensión
São Paulo, 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 son de 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, y producen enfermedad en pacientes inmunocomprometidos. *C. gatti* (serotipos B y C) es más frecuente en áreas tropicales y subtropicales y se puede aislar en el ambiente en determinadas especies de eucaliptus produciendo enfermedad en individuos aparentemente inmunocompetentes.[1] *C. gatti* 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* es determinada, principalmente, por tres factores: 1) el estatus inmunológico del hospedero; 2) la virulencia de la cepa de *Cryptococcus*; y 3) el tamaño del inóculo. La infección se produce por la inhalación de levaduras presentes en el ambiente que han perdido la cápsula, que por su pequeño tamaño (<3 nm), alcanzan fácilmente los alvéolos pulmonares. A partir de aquí, la infección puede seguir tres caminos: 1) en un individuo inmunocomprometido, las levaduras proliferan y se diseminan, causando enfermedad clínica; 2) eliminación de las levaduras debido a una efectiva respuesta inmunológica del hospedero; y 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.

Latinoamérica constituye la tercera región, desde una perspectiva global, en número de casos de meningitis, con aproximadamente 54.400 casos anuales.[3] Luego de la disponibilidad progresiva de la terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA) en la región, se observó 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/mm^3.

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, observándose 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 para adquirir la infección por *Cryptoccocus* 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 híper IgM e híper 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, paciente sometido a TOS que precisa de diálisis peritoneal, presenta uremia y usa alemtuzumab).

III - Formas clínicas

Las criptococosis 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, linfoadenopatías, pérdida de peso y hepatoesplenomegalia.[6]

La evolución en los pacientes VIH positivos es aguda o subaguda, frecuentemente con formas mixtas, y 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 50-70% de los pacientes con VIH y criptococosis tienen fungemia, 30% 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 evidenciada 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%, la forma pulmonar de 32 a 63% y la fungemia afecta al 33-39% de los pacientes. La fiebre está presente en el 74% de los casos y puede estar ausente.[5, 6] El compromiso dérmico es pleomórfico y ocurre en 18-21% de los casos, principalmente como celulitis, mimetizando infección bacteriana.[5, 7] Puede haber variaciones en la presentación clínica de acuerdo al 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 significante 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 comparados con 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) o identificación directa de levaduras de *C. neoformans* en el líquido cefalorraquídeo (LCR), mediante la 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 también visualizado en la histopatología. Los hemocultivos pueden ser positivos hasta en un 70% de los casos por lo que deben ser siempre realizados.[1, 2, 6]

El hallazgo aislado de *C. neoformans* en secreción bronquial debe ser siempre considerado, ya que la presentación clínica y radiológica puede ser similar a las neumonías de otras etiologías (tuberculosis, neumocistosis y neumonías bacterianas).[1] Si se sospecha compromiso pulmonar, se recomienda realizar lavado broncoalveolar (LBA) y biopsia pulmonar siempre que sea posible.

El aislamiento de *Cryptococcus* en sangre y muestras respiratorias es indicativo de realización 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 de *lateral flow assay*), son de gran utilidad.[7] Estas herramientas permiten el diagnóstico rápidamente con elevada sensibilidad y especificidad. En meningitis y formas diseminadas en pacientes VIH, la sensibilidad en LCR es ≥95% y en suero ≥90%. En pacientes trasplantados, la sensibilidad en el LCR es próxima del 100% en los casos de meningitis y en suero varía entre 75 a 98%, pudiendo ser negativa en 27-60% de los casos cuando hay compromiso pulmonar exclusivo.

En relación a las técnicas de detección de antígenos, particular interés ha recibido el ensayo LFA, que 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 promisoria. 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 es indicativa 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 criptococomas 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 en relación a 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 la combinación.[13-14]

El costo es la principal limitante 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 riesgo elevado de este.[10] Estudios clínicos han demostrado que 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 es de 3-4 mg/kg/día.

Para el monitoreo de respuesta terapéutica y decidir finalizar la fase de inducción, en la práctica diaria se utiliza el monitoreo cualitativo de los cultivos de LCR. Actualmente se sabe que existe asociación entre el estatus del cultivo a la segunda semana y la evolución clínica en la décima semana.[10] El método ideal para evaluar la respuesta terapéutica son los cultivos cuantitativos, que 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, donde 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 cultivos positivos.[20]

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

En los pacientes con infección VIH y criptococomas, la fase de inducción se debe mantener por lo menos seis semanas con el esquema combinado,[9] en función de los parámetros clínicos, micológicos y radiológicos.[23,24] Si existen otras alteraciones neurorradiológicas atribuidas a la criptococococosis, como 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 este 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 negativiza, 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/mm^3 y carga viral indetectable, por lo menos, en 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/mm^3.

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 particularidades propias del paciente trasplantado (Tablas 3 y 4).[9, 10] El tratamiento en este grupo de pacientes tiene como 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 una frecuencia de hasta 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 de seis veces de la mortalidad del grupo tratado con formulaciones lipídicas de anfotericina B respecto al grupo de AMBD.[13]

En pacientes trasplantados renales el riesgo de nefrotoxicidad es mayor, ya que además de tener un solo riñón, padecen trastornos nutricionales, probabilidad elevada de pielonefritis, rechazo del injerto, creatinina basal elevada y reciben otros nefrotóxicos (inhibidores de la calcineurina, vancomicina, aminoglucósidos y trimetroprima/sulfametoxazol). Por lo tanto,

se recomienda fuertemente utilizar las formulaciones lipídicas de anfotericina B.

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

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. Generalmente la recaída aparece en promedio a los 3,5 meses luego del diagnóstico y 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, por lo menos dos cultivos negativos en el LCR con intervalo de diez días entre ellas y reducción sustancial de los títulos del antígeno criptocócico en el LCR.

Aunque existen controversias sobre el uso de profilaxis secundaria con fluconazol, esta puede ser utilizada en algunas circunstancias (Tablas 3 y 4). Otros triazólicos, como voriconazol, posaconazol e itraconazol, no han demostrados 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 prehidratación 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 laboratoriales en el manejo de pacientes con VIH. Sin embargo, siempre, lo recomendable es un estricto control laboratorial.

B. Control de la hipertensión intracraneana

Valores elevados de la presión intracraneana (≥25 cm H_2O) se asocian a mala respuesta terapéutica y a menor sobrevida,[27] por lo cual es crítico el manejo sistemático y agresivo de este parámetro. Basado en diversos estudios y opiniones de especialistas[4, 9, 10, 27-29], que manejan pacientes VIH, las recomendaciones son las siguientes:

1. Medir siempre la presión de abertura; si la presión es ≥25 cm H_2O, extraer aproximadamente 20 ml de LCR.
2. Si la presión continua persistentemente elevada (≥25 cm H_2O) 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 punciones repetidas, 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 y 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 iniciado el tratamiento de la infección oportunista frente a aquellos que lo difirieroh, 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 2-8 semanas y 2-4 semanas, respectivamente luego del tratamiento antifúngico.[9, 10] Recientemente, un estudio clínico randomizado evaluó el mejor momento para iniciar la TARGA (basado en efavirenz) después de iniciado el tratamiento (con AMBD) en pacientes con meningitis criptocócica. El estudio fue interrumpido después que se identificó mayor mortalidad en el brazo de inicio temprano de la TARGA (mediana de ocho días) en comparación con el brazo de inicio tardío (mediana de cinco semanas).[32]

Evaluando el conjunto de estos estudios, podemos concluir que el inicio de la TARGA se debe iniciar aproximadamente a las cuatro semanas de haber iniciado el tratamiento antifúngico. Los parámetros teóricos para este período de espera son obtener el control clínico y la esterilización del LCR antes del inicio de la TARGA, disminuyendo así 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 descripta 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 16-23%.[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/µl); 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 1-2 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 usualmente no precisa ser descontinuada. [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 paradojal, 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, mimetizando 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 con 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/mm^3.[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/mm^3.[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 tasas elevadas de mortalidad inaceptables. 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 tanto a nivel colectivo como individual, 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 lipidico; AmBD: anfotericina B deoxicolato.

*Por lo menos dos semanas.

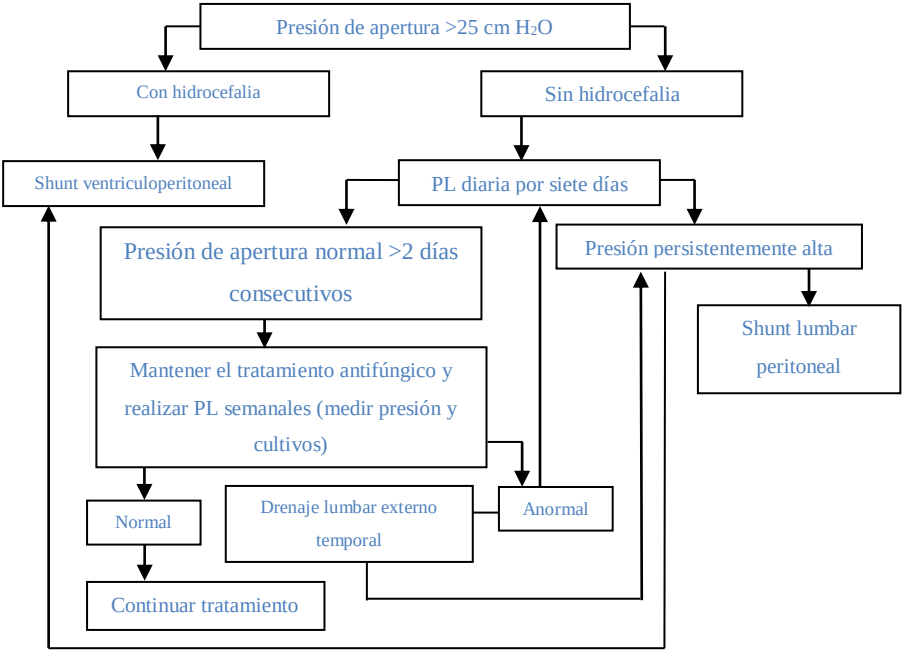
TABLA 2. Recomendaciones para el tratamiento antifúngico de la criptococosis no meníngea pacientes en con infección por VIH
Enfermedad pulmonar leve a moderada Fluconazol 400 mg/día durante 6-12 meses (B-III)
Enfermedad pulmonar grave Igual al de la meningitis criptocócica durante 12 meses (B-III)
Criptococemia 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.

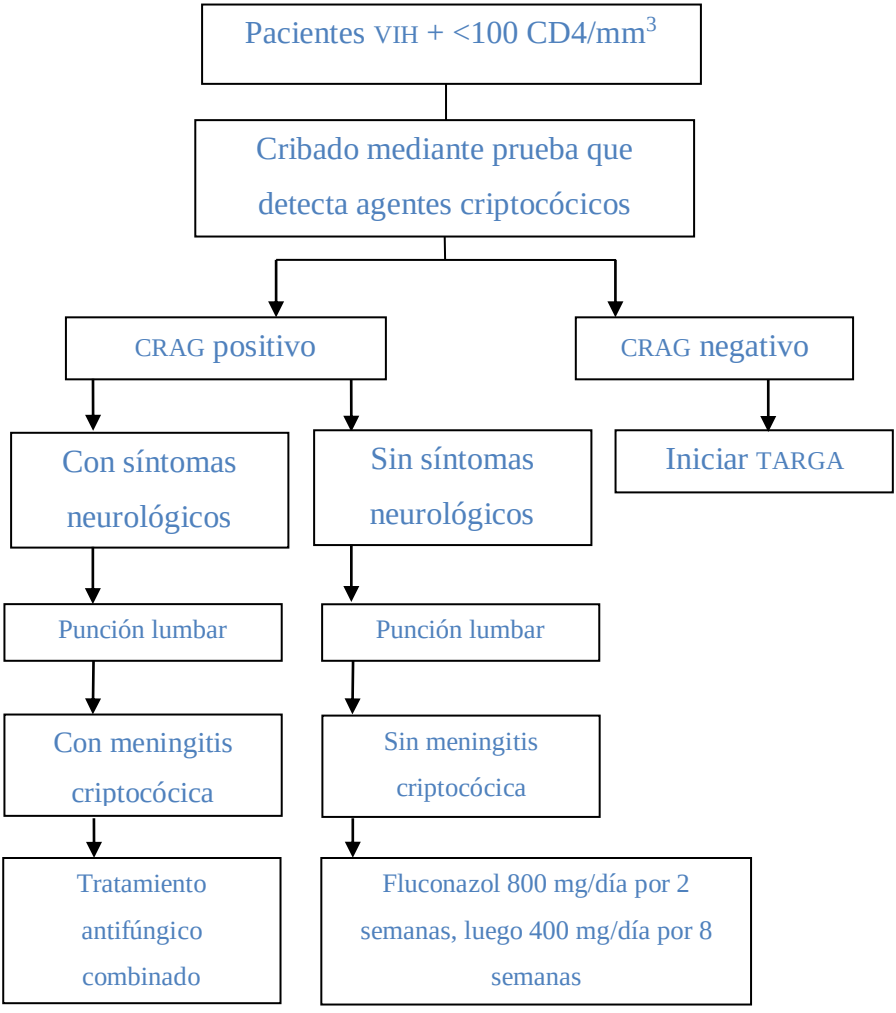
TABLA 4. Recomendaciones para el tratamiento antifúngico de la criptococosis no meníngea y sin diseminación en pacientes sometidos a trasplante de órganos sólidos
Formas leves a moderadas Fluconazol 400 mg/día durante 6-12 meses (B-III) **Formas graves*** Tratamiento igual al de la meningitis criptocócica (B-III)

FIGURA 1. Algoritmo de manejo de la hipertensión intracraniana 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. Negroni 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. Available at: 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, Mootsikapun P, et al. Discontinuation of secondary prophylaxis for cryptococcal meningitis in human immunodeficiency vírus-infected patients treated with highly active antirretroviral 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 observacional 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 cryptocccal 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 cryptoccal 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 < or = 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 coccidioidomicosis 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* afuera 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 coccidioidomicosis

1 - Infección primaria respiratoria

La coccidioidomicosis primaria es asintomática en 60% de las personas recién infectadas, en estos casos se detectan 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 ser acompañada de complicaciones mediadas por complejos

inmunes, incluyendo artralgias, erupción cutánea macular, eritema multiforme o eritema nodoso. La enfermedad aguda usualmente se resuelve espontáneamente, 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, afectando principalmente el tobillo o rodilla.[7, 8, 9] La fungemia por *Coccidioides* es muchas veces fatal, 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 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), inmunocomprometidos en tratamiento de quimioterapia, infección por virus de la inmunodeficiencia humana y 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 lipidídicas**: no han sido estudiadas en forma extensa en coccidioidomicosis, pero pueden ser un recurso útil para dar más dosis 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 en 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 coccidioidomicosis 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 caso en la literatura y un estudio muy limitado para poder recomendar su uso.[19, 20] Dosis recomendada: 200 mg por vía oral cada doce horas.
7. **Posaconazol**: una droga promisoria para el tratamiento de coccidioidomicosis, sin embargo, solo hay un estudio de 20 pacientes, siendo necesario un estudio a 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 coccidioidomicosis

Una historia de viajes o residencia en áreas endémicas provee una importante clave para el diagnóstico, el cual puede ser retrasado en 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, micelio se puede observar 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 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 mayormente 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 si:

- 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 utilizados 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 a 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). Habitualmente se requieren 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 coccidioidomicosis es generalmente manifestación de fungemia, se deben 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 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 coccidioidomicosis diseminada sin compromiso del SNC

Se recomienda tratamiento inicial con triazoles por vía oral, fluconazol o itraconazol (A-II). La dosis utilizada en base a 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 en 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 pueden considerar las formulaciones lipídicas en casos de toxicidad de la anfotericina B deoxicolato, estas son seguras y con menor nefrotoxicidad. Estudios en modelos animales muestran que se pueden utilizar dosis mayores con mejores resultados.[29, 30] Al momento, no hay estudios clínicos en humanos extensos 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, diseminado, 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 utilizaba como tratamiento inicial, basados en la posibilidad de que las respuestas iniciales fueran más rápidas. La dosis indicada varía entre 0,1 y 1,5 mg por dosis, comenzando a dosis bajas con aumento de esta diaria o semanalmente limitada 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 estas circunstancias es controvertido el uso de esteroides.[38]

4 - Tratamiento de la coccidioidomicosis diseminada en pacientes con sida

Todos los pacientes con VIH y linfocitos $CD4^+$ ≤250 células/μl con coccidioidomicosis activa deben ser tratados. La terapia debe mantenerse siempre que el recuento de CD4 sea ≤250 células/μl.[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 4-9%,[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
Primaria pulmonar: pacientes con bajo riesgo de pasar a enfermedad persistente o de complicarse	**Generalmente no está recomendado,** tratar si existe: fiebre, pérdida de peso o fatiga. No se resuelve en varias semanas a dos meses, ver abajo.	Esta situación es común en áreas endémicas.
Enfermedad pulmonar con alto riesgo de diseminación o complicaciones: se recomienda tratamiento en: • 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; • diseminación (identificación de esférulas o cultivo de organismo de	**Severidad moderada o ligera:** • **itraconazol** solución 200 mg, po bid; • **fluconazol** 400 mg po q 24h durante tres aseis meses. **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. Algunos expertos utilizan anforecina B y fluconazol en combinación para enfermedad progresiva severa, no hay evidencia	**Curación de 0 a 70% con anfotericina B,** la respuesta a azoles es similar. **Itraconazol** es ligeramente mejor en infección ósea.[18] La recurrencia después de tratamiento es de 40%, estas son más frecuentes si el título de fijación del complemento es ≥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]

úlcera, efusión articular, pus de absceso, biopsia de hueso, etc.).	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.	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.
Meningitis	**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).	
Niños	**Fluconazole** (po) (dosis pediátrica no establecida, 6 mg por kg q 24h se usa).	

Bibliografía

1. Posadas A. Un nuevo caso de micosis fungoide con psorospermias. Círculo Médico Argentino. 1892; 52: 1-11.
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 coccidioidomicosis (Valley fever) [open file report 00-348] Reston, VA: US Geological Survey. 2000. Available at: http://geopubs.wr.usgs.gov/open-file/of00-348/of00-348.pdf. Accesed 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 diagnosic 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 an survival in 33 adult patients. Heart Lung. 2007; 36: 64.
11. Williams PL, Coccidioidal meningitis. Ann NY Acad Sci. 2007; 1111: 377.
12. Arsura EL, Johnson R, Penrose J, et al. Neuroimaging as a guide to predict outcomes for patients with coccidioidal 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 Mocrobiol 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 pregnanacy: A review and recommendations for management. CID. 2011; 53 (4): 363-368.
28. Pappagianis D, Zimmer BL. Serology of coccidioidomycosis. Clin Microbiol Rev. 1990; 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

Ángela María Tobón
Medicina interna
Investigadora asociada
Corporación para Investigaciones Biológicas (CIB)
Medellín, Colombia

I - Epidemiología y ecología

La paracoccidioidomicosis es una enfermedad micótica sistémica, progresiva y casi siempre crónica, la cual afecta con mayor frecuencia a los agricultores en Latinoamérica.[1, 2]

Su agente etiológico es el *Paracoccidioides brasiliensis* (Pb), y recientemente descrito el *Paracoccidioides lutzi,* el cual produce enfermedad con características clínicas diferentes al primero.[3] 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 con los períodos de latencia prolongados de la micosis (hasta treinta años) y ausencia de brotes contribuyen al desconocimiento del micronicho del hongo.[4-6]

No es una enfermedad contagiosa de persona a persona y está particularmente restringida de México 23º N hasta Argentina 34º S, en Brasil se presenta el mayor número de casos (>80%) con una incidencia de 1,6-3,7 pacientes por 100.000 habitantes, cifras que se ven seguidas a gran distancia por Venezuela, Colombia y Argentina.[1, 7]

Las áreas de endemicidad están localizadas alrededor de los bosques tropicales y subtropicales, con temperatura media de 17-24 °C y precipitación anual de 2000 a 2999 mm^3.[6]

La enfermedad es rara en niños (<2%) y adolescentes (<9%), siendo más frecuente en hombres de alrededor de los 30 años y con una relación de 11:1 entre hombres y mujeres.[2, 4, 9]

II - Factores de riesgo y formas clínicas

La paracoccidioidomicosis comprende una infección subclínica, resultado de un contacto inicial con el hongo, generalmente asintomática y no diagnosticada clínicamente, cuyo factor de riesgo son las labores que implican remoción de tierra como la agricultura; y una enfermedad posterior, la cual es un proceso diseminado con dos formas principales de presentación:

1. **Forma aguda o juvenil**, observada en menos del 15% de los casos y caracterizada por compromiso del sistema retículo-endotelial con crecimiento de hígado, bazo y ganglios linfáticos, acompañado a menudo por múltiples lesiones en piel, las cuales son infiltrativas y 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, posteriormente este compromiso dará paso a fibrosis pulmonar como secuela grave y frecuente de la enfermedad.[4, 7, 8, 10, 11]

Las formas graves de la infección se manifiestan con pérdida de peso >10%, insuficiencia respiratoria, compromiso del estado general, trastornos en la deglución, síntomas neurológicos y evidencia de compromiso suprarrenal que hacen necesario que el paciente se hospitalice hasta su estabilización.

III - Diagnóstico

1. Visualización directa del hongo, en preparación en fresco con KOH o calcoflúor, tiene una sensibilidad de 85-100%, dependiendo de la prueba, tipo de muestra, manifestación clínica y estado de tratamiento. Su sensibilidad aumenta con muestras repetidas.[4, 12]

2. Histopatología idealmente con tinción de Gomori o plata metenamina, y con Hematoxilina y Eosina es posible visualizar los granulomas con estructuras micóticas, algunas de ellas fagocitadas.[4, 12]

3. Cultivos en condiciones óptimas y procesamiento de más de una muestra, con ello es posible conseguir el aislamiento en el 85% de los casos dentro de los 20-30 días de realizado el cultivo Debe incubarse en medio Mycosel y Sabouraud a temperatura ambiente entre 20-25 ºC. Las colonias obtenidas requieren, para su confirmación, la transformación a levadura mediada por temperatura.[4, 12]

4. Pruebas inmunológicas, la medición de anticuerpos, es útil en el diagnóstico y seguimiento terapéutico de la enfermedad. El más simple de los métodos es la inmunodifusión en gel de agar (IDGA), la cual permite demostrar anticuerpos en el 90% de los casos; si estos están reactivos, prácticamente hacen el diagnóstico, estos pueden persistir en el tiempo luego de un tratamiento exitoso, con IDGA puede haber reacción cruzada con anticuerpos contra antígenos. La fijación del complemento en forma cuantitativa es otra prueba de utilidad y permite una evaluación más precisa de la respuesta al tratamiento, con esta frecuentemente puede haber reacción cruzada con anticuerpos contra antígenos del *Histoplasma capsulatum*.[13]

Una mejoría en el serodiagnóstico incluye la detección de anticuerpos contra antígenos recombinantes del PB, principalmente gp43, pb27 y proteína HS de 87-kilodaltons. La combinación de dos productos recombinantes incrementa la sensibilidad de la prueba a 92% y su especificidad a 88%.[12, 14]

5. Detección molecular promisoria, pero al momento no existe prueba comercial y no se ha establecido un prueba molecular para el diagnóstico de esta micosis.[12, 4]

IV - Tratamiento

1. Drogas disponibles

- Anfotericina B deoxicolato y formas lipídicas
- Trimetoprima (TMP)/sulfametoxazol (SMX)
- Azoles: ketoconazol, itraconazol, voriconazol

2. Formas leves a moderadas

Estas formas clínicas se pueden tratar de manera ambulatoria con medicación oral. Itraconazol 200 mg por seis a nueve meses, esta medicación es de fácil administración y tiene buena tolerancia por parte de los pacientes.

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

3. Formas graves

El tratamiento se debe iniciar por vía intravenosa con anfotericina B o TMP/SMX. Este tratamiento debe durar hasta lograr el control de las manifestaciones clínicas y evitar recaídas. Estos pacientes deben recibir tratamiento de sostén y de sus comorbilidades (nutrición, tuberculosis, Addison, odontológico, parsistosis, infección VIH, etc.).

4. Situaciones especiales

Embarazo: los azoles no pueden utilizarse en el embarazo. En las primeras semanas se puede usar anfotericina B. TMP/SMX no se puede

administrar en las cuatro primeras semanas de embarazo, sí luego de este periodo y hasta una semana antes del parto para evitar kernicterus.

Insuficiencia renal: itraconazol oral puede ser utilizado en esta situación.

Insuficiencia hepática: si hay aumento mayor a cuatro veces de transaminasas se debe ser cuidadoso con el uso de azólidos, pudiendo utilizar TMP/SMX.

Niños: TMP/SMX es la droga de elección por estar disponible en jarabe, con buena tolerancia.

5. Criterios de curación

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

Radiológicos: estabilización de la progresión y aparición de lesiones cicatrizales.

Inmunológico: disminución de los títulos de inmunodifusión, negativización o estabilización en títulos bajos, observados en dos muestras recolectadas en un intervalo de seis meses y posterior a la finalización del tratamiento.

Tratamiento					
Antifúngico Vía de adminstra-ción	TMP/SMX Oral/intra-venosa	Anfotericina B deoxicolato	Ketoconazol Oral*	Itraconazol Oral/intrave-nosa	Voriconazol Oral/intrave-nosa
Duración del tratamiento de	Leve: 12 meses Moderado:	Hasta lograr tolerancia oral por parte del	9-12 meses	6-9 meses	6-9 meses

acuerdo al compromi-so clínico	18 a 24 meses	paciente			
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 y luego 200 mg cada doce horas. Disminuir al 50% si el peso es <40 kg.
Efectos adversos	Leucope-nia Cristales en orina Reaccio-nes de hipersen-sibilidad	Nefrotoxicid ad Hipokalemia Nauseas/ vómitos Fiebre	Hepatotoxi-cidad Alteración hormonal Nauseas/ vómitos	Nauseas/ vómitos ↑Triglicéri-dos ↑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 seguimient o
Nivel de evidencia	AI[15-18]	AI[15-18]	AI[15-20]	Ai[15-20]	AI[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 la formas crónicas de paracoccidioidomicosis según su gravedad		
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	Inflamatorio no supurativo	Tumoral, supurativo
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, capt 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 Paracoccidiodes 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. Paracocidioidomycosis 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 paracocidioidomicose. 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 Raton, Fl; CRC Press, 373-392.
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 post/terapia en pacientes con Paracoccidioidomicosis 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.

ESPOROTRICOSIS

Dra. Beatriz Bustamante
Jefe de Laboratorio de Micología
Instituto de Medicina Tropical, Alexander von Humboldt
Universidad Peruana Cayetano Heredia
Lima, Perú

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 la mayoría de casos han sido reportados 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 es predominante en adultos entre 20 a 60 años, de sexo masculino y en relación a actividades agrícolas.

La esporotricosis cutánea es adquirida a través de traumatismos con material contaminado por el hongo, como astillas, musgo, espinas o heno; entre 21-89% de los pacientes recuerdan haber tenido algún trauma previo al inicio de la enfermedad.[14, 15] También puede ser inoculado por una picadura de insecto y posterior rascado por el paciente, por mordedura o rasguño de un animal con patas, pico, boca u otra parte de su cuerpo contaminada con el agente etiológico.

La forma pulmonar unifocal primaria se adquiere por vía aérea luego de inhalación de conidias, y los factores de riesgo para esta localización y para la forma sistémica son alcoholismo, infección por VIH, diabetes mellitus, cirrosis hepática y han sido reportados el uso de tacrolimus, esteroides y trasplante renal.[16-18]

II - Manifestaciones clínicas

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

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

La forma pulmonar unifocal se presenta especialmente en pacientes con enfermedad pulmonar previa (ejemplo: enfermedad obstructiva pulmonar crónica) o con una enfermedad de fondo (diabetes mellitus, enfermedad hepática crónica o sida). Presenta síntomas respiratorios y sistémicos inespecíficos con presencia en la radiología de imágenes cavitadas.[14]

La afección articular unifocal se produce por contigüidad a una lesión cutánea o por diseminación hematógena. Es poco frecuente y afecta generalmente a personas del sexo masculino con comorbilidades (síndromes linfoproliferativos o abuso de ingesta de alcohol).[19] Las articulaciones más afectadas son rodilla, muñeca y codo, que presentan tumefacción y dolor articular.

La forma sistémica y meníngea, son poco frecuentes, aparecen en pacientes con alguna comorbilidad como infección por VIH, malignidad hematológica o trasplante renal.[15, 20, 21]

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*.[22] La identificación de la especie prevalente es importante para la adecuada correlación clínica y de 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.[23]

IV -Tratamiento

Todos los pacientes necesitan algún tipo de tratamiento ya que la resolución espontánea de le forma cutánea es rara.[24] 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 continúa siendo usado como primera opción en países como Brasil, Perú, Venezuela Colombia y Guatemala.[6, 8, 10, 11] Solo es efectivo para las formas cutáneas de esporotricosis y su bajo costo hace que sea 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, eritema nodoso leproso.[25]

Se han comparado dos esquemas de administración de dosis única diaria y 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.[25]

- **Itraconazol:** es la droga de elección para la forma cutánea,[26] su alto costo limita el uso generalizado en las áreas con muchos casos. No existen ensayos clínicos multicéntricos.

  Estudios publicados en Brasil con dosis de 100 mg de itraconazol mostraron una tasa de cura de 80-92% con un tiempo promedio de tratamiento de 84 días (27,29). Hay reportes de Japón, Uruguay y Colombia con la misma dosis y respuestas de 86,6-100% con un tiempo de curación entre 57 y 130 días (30,33).

  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.[33, 34]

  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, seguido 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 fue similar, no se encontró diferencia estadísticamente significativa (P>0,05).[34, 35] Aunque

itraconazol no ha sido evaluado en las formas extracutáneas o sistémicas de esporotricosis, su uso se recomienda en aquellos pacientes no immunocomprometidos que presentan las formas clínicas osteoarticular y pulmonar no severa.[26]

- **Terbinafina:** es la única droga que ha sido evaluada en un estudio multicéntrico, aleatorizado y doble ciego, para evaluar 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 pertenecieron al grupo que recibió 500 mg/día.[36]
- 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 al grupo de itraconazol.[29] También la efectividad de 86% fue descrita en pacientes que tenían contraindicado itraconazol.[37]

No existen reportes del uso de terbinafina en las formas extracutáneas o diseminadas/sistémicas.

- **Fluconazol**: no es recomendado para el tratamiento de esporotricosis. Los estudios in vitro han mostrado no actividad de fluconazol contra ninguna especie de *Sporothrix*,[38, 39] aunque hay reportes de tratamientos de casos aislados curados con dosis de 150-200 mg/semana.[40-42]
- **Anfotericina B**: disponible como deoxicolato o formulación lipídica, ha mostrado tener variable actividad in vitro contra diferentes especies del género *Sporothrix*.[39] 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 que voriconazol tiene pobre actividad contra este hongo.[43-45]

- **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 luego 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 administrala 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 luego 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 15-30 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 cuando se utiliza solamente el antifúngico,[14, 46] 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.[47, 48]

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, 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).[26, 52] 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.[26]

- **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.[49] Por otro lado, la cura clínica reportada al tratar los pacientes con anfotericina B ha sido entre 16-74%.[50, 51] Se recomienda itraconazol a dosis de 200 mg dos veces al día hasta por lo menos doce meses (A-III).

Formas meníngeas y sistémica

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 0,7-1 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.[26]

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 monitorizar 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, 54] 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, 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,[55] 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.[56, 57]

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, Nolazco 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, Perez 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. Epidemiologia de esporotricosis en el Municipio de Huauchimango, 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. Martinez Herrera E, Alas R, Greenberg R, De Leon S, Arenas G. Esporotricois: Estudio epidemiológico y micológico de 16 casos en Guatemala. Dermatologica 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, Alvarez-Iñiguez 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. Badley AD, van Scoy RE. Long-term follow-up of multifocal osteoarticular sporotrichosis treated with itraconazole. Clin Infect Dis. 1996; 23: 394-5.
20. 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.
21. 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.
22. Oliveira MM, R A-P, Gutierres-Galhardo MC, et al. Molecular identification of the Sporothrix schenckii complex. Rev Iberoam Micol. 2014; 31: 2-6.
23. 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.
24. 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.
25. 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.
26. 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.
27. 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.
28. 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.
29. 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.
30. Noguchi H, Hiruma M, Kawada A. Case report. Sporotrichosis successfully treated with itraconazole in Japan. Mycoses. 1999; 42: 571-6.

31. 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.
32. Restrepo A, Robledo J, Gomez I, Tabares AM, Gutierrez R. Itraconazole therapy in lymphangitic and cutaneous sporotrichosis. Arch Dermatol. 1986; 122: 413-7.
33. 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.
34. 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. 2011; 25: 302-5.
35. Bonifaz A, Fierro L, Saúl A, Ponce RM. Cutaneous sporotrichosis. Intermittent treatment (pulses) with itraconazole. Eur J Dermatol. 2008; 18: 61-4.
36. 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.
37. 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.
38. 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.
39. 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.
40. 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.
41. Yoshida M, Hiruma M, Tezuka T. A case of sporotrichosis treated successfully with oral fluconazole 200 mg once weekly. Mycoses. 1994; 37: 281-3.
42. 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.
43. Marimon R, Serena C, Gene J, Cano J, Guarro J. *I n vitro* antifungal susceptibilities of five species of *Sporothrix*. Antimicrob Agents Chemother. 2008; 52: 732-4.
44. Espinel-Ingroff A. Comparison of *i n 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.
45. 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.

46. Zagurovskaya M, Alexander M, Koselka H. Primary pulmonary sporotrichosis in an immunocompetent host Am J Case Rep. 2010; 11: 174-17.
47. 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.
48. Pluss JL, Opal SM. Pulmonary sporotrichosis: review of treatment and outcome. Medicine (Baltimore). 1986; 65: 143-153.
49. 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.
50. 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.
51. Howell SJ, Toohey JS. Sporotrichal arthritis in south central Kansas. Clin Orthop Relat Res. 1998; 346: 207-14.
52. Winn RE. A contemporary view of sporotrichosis. Curr Top Med Mycol. 1995; 6: 73-94.
53. Wang JP, Granlund KF, Bozzette SA, Botte MJ, Fierer J.Bursal sporotrichosis: case report and review. Infect Dis. 2000; 31: 615-6.
54. 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.
55. Njoku CJ, Gumeel D. Antifungal Therapy in Pregnancy and Breastfeeding. Curr Fungal Infect Rep. 2010; 4: 62-69.
56. 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.

PARTE 2

ANTIFÚNGICOS

Dr. Fernando Riera
Médico infectólogo
Docente de la Universidad Nacional de Córdoba
Sanatorio Allende
Córdoba, Argentina

Dr. Luis Thompson
Médico internista, microbiólogo
Profesor Titular
Unidad de Infectología, Departamento de Medicina Interna
Clínica Alemana, Universidad del Desarrollo
Santiago, Chile

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, Cmáx 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 acuosos 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, fase de crecimiento de las células, su efecto puede ser fungicida o fungistático.
Espectro in vitro	*Aspergillus* spp., *Blastomyces dermatitidis*, *Candida* spp., *Coccidioides immitis*, *Cryptococcus neoformans*, *Histoplasma capsulatum* y *Paracoccidioides brasiliensis*. También es eficaz frente a *Lichtheimia* spp. (*Absidia*), *Mucor* spp. y *Rhizopus* spp. y frente a aquellas especies sensibles de los géneros de *Conidiobolus*, *Basiodiobolus* y *Sporothrix*.
Indicaciones	Infecciones fúngicas sistémicas e invasivas que comprometen la vida. Tratamiento empírico de neutropenia febril. Meningitis por *Cryptococcus* 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	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. **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. **Intraocular**: 5-10 µg por inyección administrada intravítrea o intracámara, repetir en casos de infección activa cada una semana.
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, nefrotoxicos, relajantes musculares y tiazidas.
Eventos adversos	Elevada incidencia de reacciones adversas.

principales	**Inmediatas relacionadas a la infusión**: fiebre, escalofríos y temblores durante la infusión. Efectos que pueden reducirse con premedicación con antitérmicos, antihistamínicos o antieméticos. **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 pueden tener lesión irreversible. Hipopotasemia e hipomagnesemia (25%). Anemia normocrómica como consecuencia de la inhibición de la síntesis de eritropoyetina y también por acción directa sobre la médula ósea. Tromboflebitis, si hay extravasación, puede producir necrosis.
Monitorización	Vigilar hemograma, iones, creatinina, diuresis. No medir niveles de la droga de rutina.
Presentación	Polvo para inyección 50mg

Anfotericina B liposomal (AMBL)	
Nombre comercial	AmBisome®
Manufacturador	Gilead Sciences
Estructura	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 toxicidad. Esta cualidad explica la posibilidad de administrar dosis mayores con menor toxicidad.
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	Se administra por vía intravenosa. Alcanza mayores

<table>
<tr><td></td><td>concentraciones plasmáticas (Cmáx), 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.
Alcanza concentraciones adecuadas en el pulmón, en el interior de macrófagos alveolares, hígado, bazo y cerebro, con bajas concentraciones en riñón.
<table>
<tr><td></td><td>1mg/kg/día</td><td>2,5 mg/kg/día</td><td>5 mg/kg/día</td></tr>
<tr><td>Cmáx (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 colspan="3">7 horas</td></tr>
<tr><td>VD (l/kg)</td><td>0,14</td><td>0,16</td><td>0,1</td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td>Farmacodinamia</td><td>El liposoma actúa como un trasportador, 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.</td></tr>
<tr><td>Espectro in vitro</td><td>Aspergillus spp., Blastomyces dermatitidis, Candida spp., Coccidioides immitis, Cryptococcus neoformans, Histoplasma capsulatum y Paracoccidioides brasiliensis. También es eficaz frente a Lichtheimia spp. (Absidia), Mucor spp. y Rhizopus spp. y aquellas especies sensibles de los géneros de Conidiobolus, Basiodiobolus y Sporothrix.</td></tr>
<tr><td>Indicaciones aprobadas por FDA</td><td>Tratamiento empírico de infección fúngica neutropenia febril.
Meningitis por Cryptococcus en pacientes con VIH.
Aspergilosis, candidiasis y criptococosis refractarias a AMD o en pacientes que tienen alteración de la función renal.
Leishmaniasis visceral.</td></tr>
<tr><td>Otras indicaciones</td><td>Profilaxis y tratamiento de infecciones fúngicas en trasplantados de medula ósea.</td></tr>
</table>

	Meningoencefalitis producida por Naegleria fowleri. Profilaxis de aspergilosis en inmunocomprometidos, nebulizado.
Dosis	3-5 mg/kg/día. 6 mg/kg/día en meningitis por *Cryptococcus.* Se administra diluida en dextrosa 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.
Monitoreo	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	Se fija al ergosterol produciendo alteraciones en la

<table>
<tr><td>acción</td><td>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.</td></tr>
<tr><td>Farmacocinética</td><td>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.
<table>
<tr><td></td><td>1,2mg/kg/día</td><td>2,5 mg/kg/día</td><td>5 mg/kg/día</td></tr>
<tr><td>Cmáx (µg/ml)</td><td>2,2</td><td>2,4</td><td>1,7</td></tr>
<tr><td>AUC (µg/ml*h)</td><td>6,7</td><td>6,8</td><td>9,5</td></tr>
<tr><td>Vida media plasmática</td><td colspan="3">173 h</td></tr>
<tr><td>VD (l/kg)</td><td>20</td><td>23</td><td>131</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td>Farmacodinamia</td><td>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.</td></tr>
<tr><td>Espectro in vitro</td><td>Aspergillus spp., Blastomyces dermatitidis, Candida spp., Coccidioides immitis, Cryptococcus neoformans, Histoplasma capsulatum y Paracoccidioides brasiliensis. También es eficaz frente a Lichtheimia spp. (Absidia), Mucor spp. y Rhizopus spp. y aquellas especies sensibles de los géneros de Conidiobolus, Basiodiobolus y Sporothrix.</td></tr>
<tr><td>Indicaciones aprobadas por FDA</td><td>Tratamiento empírico de infecciones fúngicas sistémicas en pacientes que no toleran AmBd.</td></tr>
<tr><td>Otras indicaciones</td><td>Tratamiento empírico neutropenia febril.</td></tr>
<tr><td>Dosis</td><td>5 mg/kg/día.
Concentración máxima de infusión: 2mg/ml de dextrosa 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</td></tr>
</table>

	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, fluocitocina, foscarnet, nefrotóxicos, relajantes musculares y tiazidas.
Eventos adversos principales	Nefrotoxicidad, incidencia menor en comparación a AMBD y mayor respecto AMBL. Reacciones inmediatas relacionadas a la infusión, son menores que con AMBD, se recomienda realizar premedicación con antitérmicos, antihistamínicos o antieméticos.
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 *Candida* spp., sin embargo gran parte de cepas de *C. glabrata* y *C. krusei* son resistentes. Tiene buena actividad frente a *C. immitis*, *C. neoformans* y *Paracoccidioides brasiliensis*. Carece de actividad frente a *Aspergillus* spp., *Fusarium* spp., *Scedosporium* spp. y *Penicillium* 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	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 a utilizar, para asegurar concentraciones estacionarias desde el segundo día. En candidemia y otras infecciones graves por *Candida* se recomienda una dosis mínima de 400 mg/día, tras una dosis de carga de 800 mg. 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. En meningitis por *Coccidioides* se han utilizado dosis

	elevadas entre 800 y 1200 mg/día.
Ajuste de dosis en insuficiencia renal	Cl Cr (ml/min) <50, 50% de la dosis habitual. Hemodialisis, 100% de la dosis luego de hemodiálisis.
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	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. Fluconazol puede elevar las concentraciones séricas de la fenitoina y los antidiabéticos como clorpropamida, glibenclamida, glipizida y tolbutamida, así como warfarina. También aumenta levemente las concentraciones de la ciclosporina.
Eventos adversos principales	El fluconazol es en general bien tolerado. Probablemente es el antifúngico menos tóxico de los que se usan sistémicamente. Los efectos secundarios mas 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.
Monitoreo	Se deben controlar las transaminasas. No requiere monitoreo de droga en plasma.
Presentación	Tabletas de 50, 100, 150 y 200 mg. Polvo para suspensión oral: 10 y 40 mg/ml cuando es reconstituido. Solución para perfusión: contiene 2 mg/ml. Bolsa de 50 ml: contiene 100 mg; bolsa de 100 ml: contiene 200 mg de fluconazol.

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	**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. **Solución oral:** tiene mejor absorción, que mejora sin alimentos. Esta formulación mejora el AUC, la Cmáx y el tiempo para alcanzar fase estacionaria. Formulación parenteral en ciclodextrina. 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.
Farmacodinamia	Se ha postulado que concentraciones plasmáticas de itraconazol de 250-500 µg/ml son necesarias para asegurar una eficacia profiláctica y terapéutica, respectivamente.
Espectro in vitro	*Aspergillus* spp., *Blastomyces dermatitidis*, *Candida* (todas las especies y la mayoría de las cepas incluyendo algunas con resistencia al fluconazol), *Coccidioides* spp., *Cryptococcus* spp., *Histoplasma* spp., *Paracoccidioides brasiliensis*, *Scedosporium apiospermum* y *Sporothrix schenckii*. También es activo frente a los dermatofitos. No es activo frente a los mucorales, *Fusarium* spp.
Indicaciones	En candidiasis oral y vaginitis, dos dosis de 100 mg de itraconazol son suficientes. En infecciones cutáneas, siete días de tratamiento es suficiente, excepto para la *tinea pedis* extensa (infección

	por dermatofitos de los pies y los espacios interdigitales) y algunas infecciones del cuero cabelludo donde se suelen requerir tres semanas de tratamiento. En onicomicosis de las manos, se recomiendan tres meses de tratamiento, y para la de los pies, seis meses, a veces con administración discontinua (lo que se conoce en inglés como *pulse therapy*). En aspergilosis invasora (alternativa), se recomiendan 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 o incluso más. 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. En coccidioidomicosis, una dosis de 400 mg por día parece ser la más apropiada.
Dosis	**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. **Solución oral:** 100 a 400 mg por día, no con las comidas. No utilizar cápsulas y solución en forma intercambiable. **Intravenosa:** 200 mg cada doce horas durante 48 horas, luego 200 mg diarios.
Ajuste de dosis en insuficiencia renal	La formulación oral no necesita ajustar dosis en pacientes con insuficiencia renal. 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. 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.
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	Tiene muchas interacciones, lo cual constituye una de sus limitaciones. Los antiácidos reducen la absorción de las

	cápsulas, pero esta aumenta cuando es la solución lo que se administra. 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. Aumenta concentraciones de: • 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. • Midazolam y triazolam. • Digoxina, ciclosporina y warfarina, por lo que estos fármacos y sus efectos deben ser cuidadosamente monitorizados. • Vincristina: prolonga la acción de esta última y puede causar daño neurológico, que es generalmente temporal, pero puede ser muy problemático. • Las interacciones con esteroides inhalados son importantes y pueden producir fallo adrenal permanente.
Eventos adversos principales	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. Alteraciones hepáticas que, en casos raros, pueden llegar a ser graves con 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.
Monitoreo	Realizar pruebas de función hepática antes y durante el tratamiento. Monitoreo de niveles de drogas.
Presentación	Tabletas de 200 mg para administración oral. Solución oral 10 mg/ml, no disponible en algunos países de Latinoamérica. Solución intravenosa: ampolla con 250 mg, no disponible en algunos países de Latinoamérica.

Voriconazol	
Nombre comercial	Vfend®
Manufacturador	Pfizer
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	La biodisponibilidad oral se estima en 96%, similar a la parenteral. Cmáx 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%. 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 caucasianos, el 20% de los japoneses y otros asiáticos metabolizan lentamente el voriconazol. Estos pacientes pueden acumular el voriconazol y, en ocasiones, se alcanzan concentraciones muy elevadas en sangre. Los ancianos y los que tienen enfermedad hepática moderada o grave también metabolizan lentamente el voriconazol. 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.
Farmacodinamia	La relación AUC/CIM 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	*Candida* con resistencia adquirida (*C. albicans*, *C. glabrata*) o natural a fluconazol (*C. krusei*) y otras levaduras como *C. neoformans*, *Trichosporon beigelii* y *Saccharomyces cerevisiae*. Hongos filamentosos sobre los que ejerce un efecto fungicida dosis-dependiente y que incluye al género *Aspergillus* (incluso *A. terreus*). *Histoplasma capsulatum*, *Pseudallescheria boydii* y su forma sexual *Scedosporium apiospermum*, especies de *Fusarium*, *Paecilomyces*, *Alternaria* y *Bipolaris*.
Indicaciones	Aspergilosis invasiva. Candidemia en no neutropénicos y otras candidiasis sistémicas. Candidiasis esofágica. Infecciones producidas por *Scedosporium apiospermum*, *Fusarium* spp. en pacientes refractarios.
Dosis	Intravenosa: dosis de carga de 6mg/k/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 benzodiacepinas, 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-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 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 l, 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 principalemente en heces.
Farmacodinamia	La relación AUC/CIM 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 el triazol de mayor espectro e incluye en su acción a varias especies del orden mucorales a diferencia de los otros triazoles. Activo frente a *Aspergillus* spp., *Candida* spp., *Coccidioides* spp., *Histoplasma*, *Paracoccidioides brasiliensis*, *Blastomyces dermatitidis*, *Cryptococcus* spp., *Sporothrix schenckii*, *Fusarium* spp., hongos negros como *Bipolaris* spp. y *Exserohilum* spp. Posaconazol es fungicida en el laboratorio contra la mayoría de las cepas de *Aspergillus* a 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	Suspensión oral. **Tratamiento**: la dosis recomendada es 400 mg vía oral cada doce horas. **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. * 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. ** 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 mantención).
Ajuste de dosis en insuficiencia renal	No requiere cuando se administra por vía oral. En la forma intravenosa, el vehículo Betadex Sulfobutyl Ether Sodium puede acumularse en personas con *clearence* de creatinina <30.
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	C
Interacciones con drogas	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.
Eventos adversos principales	Los más frecuentes incluyen náuseas, diarrea moderada, malestar abdominal, indigestión y boca seca. 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.
Monitoreo	Realizar pruebas de función hepática antes y durante el tratamiento.

	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 tienen bajas concentraciones sanguíneas de forma consistente.
Presentación	Suspensión oral 40 mg/ml. ** Para inyección intravenosa 300mg (18 mg/ml). ** Tabletas 100 mg.

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

** 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. Rápidamente en la sangre isavuconazonium sulfato es hidrolizado a isovuconazol por esterasas. Isovuconazol es sustrato de las enzimas 3ª4 y 3ª5 del citocromo P450. El seguimiento de isavuconazomium sulfato marcada 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 95% de la dosis total radioactiva se excreta como productos de degración por la orina
Espectro in vitro y en infecciones clínicas	Ha demostrado actividad en la mayoría de los siguientes microorganismos, tanto in vitro como en infecciones clínicas: *Aspergillus flavus*, *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus niger*, y mucorales, tales como *Rhizopus oryzae* y *Mucormycetes* spp.
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 deb ser con cuidado al asociar con lopinavir/ritonavir, atorvastatina, ciclosporina, sirolimus, tacrolimus, midazolam, bupropion, micofenolato, digoxina.
Eventos adversos principales	Las reacciones adversas más frecuentes son nauseas (26%), vómitos (25%), diarrea (22%), cefalea (17%), elevación 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 *Candida*, *Criptococo*, *Histoplasma* y *Blastomyces*.
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	No requiere.

insuficiencia renal	
Ajuste de dosis en insuficiencia hepática	No debe utilizarse en pacientes con daño hepático.
Categoría embarazo	C
Interacciones con drogas	**Aumento del efecto/tóxico:** debido a la inhibición de CIP3A4 hepático, el uso de ketoconazol está contraindicado con el astemizol, la cisaprida, la lovastatina, el midazolam, la simvastatina y el triazolam, debido a un incremento sustancial en la toxicidad de estos medicamentos. **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 adminstrar con antiácidos. Disminuye eficacia de anticonceptivos.
Eventos adversos principales	Puede producir daño hepático severo, insuficiencia adrenal por disminución en la síntesis de corticoesteroides. Náuseas, vómitos, dolor abdominal, estreñimiento, diarrea. Ginecomastia y alteraciones menstruales.
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	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. El D-glucano no está presente en los mamíferos, por lo

	tanto disminuye la toxicidad para las células de estos.
Farmacocinética	No tienen biodisponibilidad oral, elevada unión a proteínas, bajas concentraciones en líquido cefalorraquídeo y orina. Farmacocinética lineal luego de la administración de una dosis de 50 mg, la Cmáx 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. Metabolismos vía hidrolisis, N acetilación y también dregadación espontánea a productos inactivos. Eliminación de 35% en heces y 41% en orina, solamente 1,4% como droga sin cambios.
Farmacodinamia	Fungicida por mecanismo de concentración dependiente, con efecto posfungicida prolongado.
Espectro in vitro	*Candida* sp., *Aspergillus* sp. y otros hongos oportunistas.
Indicaciones aprobadas por FDA	Candidemia y otras infecciones producidas por *Candida*: abscesos abdominales, peritonitis, empiema pleural. Candidiasis esofágica. Tratamiento empírico en pacientes neutropénicos febriles con sospecha de infección fúngica. Aspergilosis invasivas de segunda línea en pacientes que son refractarios o intolerantes a anfotericina o azoles.
Dosis	Adultos: administración en infusión intravenosa lenta de una hora. 70 mg como dosis de carga el primer día, seguido de 50 mg/día. Niños de 3 meses a 17 años: dosis de carga de 70 mg el primer día, continuando con 50mg/m^2. Tiempo de infusión de 60 minutos.
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, hipocalemia, 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	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. El D-glucano no está presente en los mamíferos, por lo tanto disminuye la toxicidad para las células de estos.
Farmacocinética	No tienen biodisponibilidad oral, elevada unión a proteínas, bajas concentraciones en líquido cefalorraquídeo y orina. Farmacocinética lineal luego de la administración de una dosis de 50 mg, la 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. Metabolismos vía catecol-O-metiltransferasa. 40% fecal, <15% en orina como droga sin cambios.
Farmacodinamia	Fungicida por mecanismo de concentración dependiente, con efecto posfungicida prolongado.
Espectro in vitro	*Candida* sp., *Aspergillus* sp. y otros hongos oportunistas.
Indicaciones aprobadas por FDA	Candidemia y otras infecciones producidas por *Candida*: abscesos abdominales, peritonitis, empiema pleural. Candidiasis esofágica. Profilaxis de *Candida* en trasplante hematopoyético.
Dosis	Tratamiento de candidemia y candidiasis invasiva: 100 mg/día. Tratamiento de esofagitis por *Candida*: 150 mg/día. Profilaxis trasplante hematopoyético: 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.
Presentación	Frasco-ampolla de 50 y 100 mg de polvo liofilizado.

Anidulafungina	
Nombre comercial	Eraxis®, Ecalta®
Manufacturador	Pfizer
Estructura	Lipopéptico semisintético
Mecanismo de acción	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. El D-glucano no está presente en los mamíferos, por lo tanto disminuye la toxicidad para las células de estos.
Farmacocinética	No tienen biodisponibilidad oral, elevada unión a proteínas, bajas concentraciones en líquido cefalorraquídeo y orina. Farmacocinética lineal, luego de la administración, una dosis de 50 mg 2 mg/l y luego de 7,8 mg/l. Valores de AUC: 110 µg/h/ml con dosis de 100-200 mg, 51 µg h/ml con dosis de 50 mg. Unión a proteínas de 99%. Vida media de once a quince horas. Metabolismos: biodegradación. Vida media: 24 horas.
Farmacodinamia	Fungicida por mecanismo de concentración dependiente, con efecto posfungicida prolongado.
Espectro in vitro	*Candida* sp., *Aspergillus* sp. y otros hongos oportunistas.
Indicaciones aprobadas por FDA	Candidiasis esofágica. Profilaxis de *Candida* en trasplante hematopoyético.

Dosis	Candidemia: 200 mg de carga en día 1 seguidos de 100 mg/día. Candidiasis esofágica: 100 mg de carga día 1 continuando con 50 mg/día. Tiempo de infusión: 60 minutos.
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

TABLA 1. Parámetros farmacocinéticos de anfotericinas

	Dosis (mg/kg)	Cmáx (mg/l)	Vss (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 (µg/g)	Hígado (µg/g)	Grasa (µg/g)	Plasma (µg/g)
AMBD	8 ± (5,7)	26,9 ± 4,8 (19,2)	1,2 ± 0,3 (0,86)	1,4 ± 0,3
AMBL	39,5 ± 4,7 (0,66)	59,8 ± 6,9 (1)	8,9 ± 1,9 (0,15)	59,5 ± 1,8
AMBCL	35,4 ± 12,7 (42,1)	57,9 ± 5,3 (68,9)	2,1 ± 1,3 (2,5)	0,84 ± 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
Candida spp.					
C. albicans	++	++	++	++	++
C. glabrata	+/–	+/–	+	+	++
C. tropicalis	++	++	++	++	++
C. parapsilopsis	++	++	++	++	++
C. krusei	–	+/–	+	+	+
Aspergillus spp.	–	+	++	++	++
Cryptococcus neoformans	+	+	++	++	++
Histoplasma sp.	+	+	+	+	+
Coccidiodes sp.	+/–	+/–	+/–	+/–	+/-
Scedosporium spp.					
S. apiospermun	–	+/–	+	+	+
S. prolificans	–	N	+/–	+/–	+/–
Fusarium spp.	–	–	+	+	+

Zigomycetes	–	+/–	–	+	+
– Sin actividad, +/– actividad leve, + actividad moderado, ++ actividad buena					

TABLA 2. Faramacocinética de triazoles

	Fluconazol	Itraconazol	Voriconazol	Posaconazol	Isavuconazol
Absorción %	90	Variable (dependien-te 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
Metabo-lismo	Mínimo (11% hepático)	Hepático (CYP 3A4)	Hepático (CYP 2C19m, 3A4)	Mínimo hepático por glucoronida-ción	Hepático CYP 3A4
Eliminación	Renal (80% sin cambios en orina)	Fecal>> renal; primaria-mente los metabolitos (<1% sin cambios en orina)	Renal >> fecal; como 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
** High-performance liquid chromatography (HPLC) or liquid chromatography-mass spectroscopy assays (LC/MS)			

Tablas comparativas de equinocandinas

TABLA 1. Actividad de las equinocandinas (CIM)

Microorganismo	Caspofungina	Micafungina	Anidalofungina
C. albicans	0,06	0,03	0,06
C. parapsilopsis	1	2	2
C. tropicalis	0,06	0,06	0,06
C. guilliermondii	2	1	1
C. lusitaniae	0,5	0,5	0,25
C. kefyr	0,12	0,015	0,06
A. flavus	0,03	<0,01	<0,03-0,12
A. fumigatus	0,03-8	<0,01-0,3	<0,01-0,12
A. Niger	0,12-2	<0,01	<0,03-0,06
A. Nidulans	<0,25-4	<0,01	<0,01

TABLA 2. Farmacocinética de las equinocandinas

	Caspofungina	Micafungina	Anidalofungina
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
Clearence (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.
***Anidalofungina: dosis de carga 150, seguida de 75 mg diarios; caspofungina: 70 mg diarios.**
+Datos no disponibles debido a que la captación en los tejidos es compleja.
++ Probablemente similar en adultos sanos.