





Asociación Panamericana de Infectología

Infecciones fúngicas sistémicas : manual práctico ; compilado por Fernando Riera. - 3a edición bilingüe - Córdoba : Recfot, 2019.

214 p. ; 19 x 13 cm.

ISBN 978-987-4056-25-2

1. Medicina. 2. Infecciones Bacterianas y Micosis. 3. Micosis. I. Riera, Fernando, comp. II. Título.

CDD 616.969

recursos
fotográficos
EDITORIAL

Editorial recursos fotográficos:

Diseño, edición: recfot Alfredo E. Benito

Deán Funes 52 - 3er piso - Of 320

Pasaje Central - Córdoba - Argentina - X5000AAB

(54) 351 - 4244219 - recfot@gmail.com

Tercera edición argentina

Todos los derechos reservados.

Ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida, almacenada en sistema alguno de tarjetas perforadas o transmitida por otro medio electrónico, mecánico, fotocopioador, registrador, etc.; sin permiso previo por escrito de los autores y la editorial.

All rights reserved. No part of this publication may be reproduced, stored in a retrieval system, or transmitted, in any form or by any means, electronic, mechanical, photocopying, recording or otherwise, without the prior permission in writing from the authors and Publisher.



Infecciones Fúngicas Sistémicas

MANUAL PRÁCTICO

EDITORES

Dr. Fernando Riera

Dra. Ana Paulina Celi

Dr. Luis Thompson

Dr. Ricardo Rabagliati

Asociación Panamericana de Infectología, 2019





PALABRAS DEL EDITOR

Nuevamente los expertos latinoamericanos en micología tenemos el orgullo de presentar la tercera edición del Manual de Infecciones Fúngicas Sistémicas.

Este manual que en sus ediciones previas ha sido bien acogido por el equipo de salud por su forma didáctica y práctica se actualiza teniendo en cuenta que las infecciones fúngicas continúan como un problema creciente.

Las micosis a pesar de los avances de la ciencia son patologías de difícil diagnóstico y tratamiento, en este sentido este manual escrito por expertos de la región es una herramienta de gran valor al momento de enseñar o de asistir a los pacientes.

El manual se encontrará disponible en la página web de la Asociación Panamericana de Infectología <http://www.apinfectologia.com> para ser descargado y también en formato papel en los diferentes países que lo soliciten.

Como en los años anteriores los autores de los diferentes capítulos han puesto tiempo y esfuerzo de manera desinteresada para lograr la actualización del libro, agregando nuevos capítulos que son relevantes en la práctica.

Debo agradecer a la Asociación Panamericana de Infectología por su apoyo incondicional para la realización de estos proyectos y también la colaboración del Círculo Médico de Córdoba, Argentina, que facilitó la logística para la edición de este libro.

Dr. Fernando Riera
Editor





Autores

Afeltra, Javier

Alencar Marques, Silvio

Arathoon, Eduardo

Arnaúz Rodríguez, Ana Belén

Ballestre, Raquel

Bustamante, Beatriz

Cáceres, Diego H.

Caeiro, Juan Pablo

Canteros, Cristina Elena

Celi de la Torre, Ana Paulina

Chiller, Tom M.

Colombo, Arnaldo

Cortés, Alberto

Finkelievich, Jorge

Frola, Claudia

Godoy, Patricio

Hernando Cáceres Contreras, Diego

Oñate, José M.

Poncio Mendes, Rinaldo

Ponzio, Vinicius

Rabagliati, Ricardo

Riera, Fernando

Rivas, Pilar

Rodríguez, Lourdes

Rojas Fermín, Rita

Thompson Moya, Luis

Tiraboschi, Iris Nora

Tobón, Ángela María

Vega, Silvio

Vidal, José

Zurita, Jeanette





Contenidos

Capítulo01–Generalidades.....	1
Capítulo02–Aspergilosis.....	21
Capítulo03–Candidemia.....	35
Capítulo04–Mucormicosis.....	57
Capítulo05–Fusariosis.....	71
Capítulo06–Histoplasmosis.....	79
Capítulo07–Criptococosis.....	91
Capítulo08–Coccidioidomicosis.....	113
Capítulo09–Esporotricosis.....	127
Capítulo10–Paracoccidioidomicosis.....	141
Capítulo11–Pneumonocitis (<i>Pneumocystis jirovecii</i>).....	151
Capítulo12–Eventos epidemiológicos asociados a infecciones fúngicas.....	165
Capítulo13–Fármacos Antifúngicos para el Tratamiento de la Enfermedad Fúngica Invasora(EFI).....	177
Capítulo14 – Profilaxis antifúngica en pacientes oncohematológicos y trasplantes de células hematopoyéticas.....	205





Capítulo 01

Generalidades sobre micología

Patricio Godoy

Profesor Asociado, Universidad Austral de Chile
Valdivia, Chile

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

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

Taxonomía

Hasta el año 1980, la taxonomía de los hongos se basaba principalmente en sus características de colonia en medios de cultivo adecuados, y en la conidiogénesis observada bajo microscopía de luz. Hoy en día, la taxonomía se basa en los criterios clásicos antes mencionados más el análisis de su ultraestructura, caracterización fisiológica y la secuenciación de genes como los de la B tubulina, la calmodulina y la actina entre otros. Hibbet, junto a otros autores,⁵ presentan una de las clasificaciones taxonómicas actualmente utilizadas por los investigadores clasifican a los hongos en un Reino Fungi, con un subreino Dicyarya (donde se encuentran las divisiones *Ascomycota* y *Basidiomycota*) y siete divisiones (*phyla*); de donde derivan 35 clases, 12 subclases y 129 órdenes. Estos autores eliminan la clásica división *Zygomycota*, ahora comprendida dentro del *phylum Glomeromycota*, quedando en el *subphylum Mucoromycota*



Los principales agentes de la mucormicosis y en el *subphylum Entomophthoromycotina* los agentes de entomofotoromicosis.^{2,5}

Tabla 1: Clasificación del Reino Fungi⁵

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

Nutrición

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

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

En general, los hongos tienen un metabolismo primario donde ocurren las reacciones catabólicas y anabólicas necesarias para el mantenimiento y crecimiento de las células: al degradar la materia orgánica, esta es transformada a través de la respiración aerobia en CO₂, H₂O, energía en forma de ATP (38 ATP por mol de glucosa) y nuevas células. Ciertos hongos levaduriformes, además de realizar la respiración aerobia, realizan un proceso de fermentación cuyos



productos finales son CO₂, etanol, energía (2 ATP por mol de glucosa) y células, por este motivo, muchos hongos son utilizados en la industria de alimentos y bebidas alcohólicas.⁶

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

Pared y membrana celular

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

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

Tipos de micelio

El cuerpo vegetativo de los hongos es denominado talo. Dependiendo del talo, el hongo puede ser unicelular (levadura) o micelial (filamentoso). La función del talo vegetativo es absorber nutrientes. Es el tipo de talo que observamos frecuentemente en las muestras clínicas al realizar un examen microscópico directo de un paciente con una infección fúngica: el micelio reproductivo que es el encargado de la reproducción de los hongos se observa en el laboratorio utilizando medios de cultivos específicos y principalmente en la naturaleza, raramente se observa en el material clínico obtenido de los pacientes. Esto se debe a la respuesta inmune del paciente, al tipo de patología y al agente fúngico involucrado. El micelio reproductivo se puede observar en cuadros clínicos producidos por agentes levaduriformes (*Candida*) y en casos de hongos filamentosos como *Scedosporium*, *Fusarium*, *Aspergillus*, etc. La morfología fúngica no es fija ya que existen algunos hongos dimórficos que pueden cambiar la conformación de su pared de micelio filamentoso a levaduriforme, o viceversa, dependiendo de las condiciones de temperatura principalmente.^{1,11,12} Un amplio grupo de hongos producen el talo micelial que está conformado



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

Otros hongos se presentan como células únicas que se multiplican por gemación por células similares que se depositan sobre la superficie. Esta composición se denomina de blastoconidio, el brote puede permanecer unido a la célula madre y producir una cadena de células, esta estructura se denomina de pseudohifa. El conjunto de pseudohifas se conoce como pseudomicelio, estas estructuras pueden ser observadas en el examen microscópico directo de pacientes con infecciones producidas por levaduras.¹⁰

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

Reproducción

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

Los laboratoristas y clínicos deben prestar especial atención en el tipo de reproducción de los hongos, que es lo que permite clasificarlos taxonómicamente, según la reproducción ya sea esta sexual o asexual, el laboratorio siempre deberá informar al clínico el nombre del hongo que más se utiliza, generalmente corresponde a la forma asexual como se destaca en los siguientes ejemplos: *Pseudoallescheria apiosperma* corresponde a la forma sexual de *Scedosporium apiosperma*; *Filobasidiella neoformans* corresponde a la forma sexual de *Cryptococcus neoformans*; las formas sexuales de *Aspergillus* corresponden a *Emericella*, *Neosartorya*, *Fennellia* y *Eurotium*.^{13,14,15}

En micología clínica, en un 95% de casos el laboratorio informará de la fase asexual del hongo, ya que la fase sexual es difícil de observar, esta última depende de muchos factores, entre ellos, y el más importante debe ocurrir la



fusión de dos talos de polaridad diferente. Si, con los métodos clásicos que son la base de la identificación de los agentes etiológicos no se observan estructuras de reproducción, el laboratorio deberá recurrir a las técnicas de proteómica o técnicas moleculares para la identificación.¹⁶

Diagnóstico de Laboratorio

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

1. Toma de muestra

Micosis superficiales

Muestra de piel

En las lesiones sugerentes de dermatofitosis, se debe raspar los bordes eritematosos de la lesión, ya que este es el sitio activo de la infección con bisturí o cureta estéril previa asepsia de la piel con alcohol 70% para reducir la microbiota bacteriana, en una cantidad suficiente para realizar un examen microscópico directo y cultivo, condicionando el material en portaobjetos de vidrio o placas de Petri estériles debidamente identificadas para su envío al laboratorio. En las lesiones sugerentes de Pitiriasis, las máculas hipocrómicas o hipercrómicas se deben raspar con bisturí o cureta estériles, se recomienda realizar un masaje suave antes de la toma de muestra para estimular los queratinocitos y así se pueda obtener una mayor cantidad de escamas, estas deben ser acondicionadas en portaobjetos de vidrio o placas de Petri estériles debidamente identificadas para su envío al laboratorio.

Muestra de uña

La colecta de la muestra dependerá del tipo de lesión; en la onicomicosis superficial blanca o leuconiquia, se raspan las áreas blanquecinas de la superficie de la lámina ungueal con ayuda de bisturí estéril o cureta apropiada para esta función; en las lesiones tipo subungueal distal se deben eliminar las primeras escamas de la porción distal pues pueden contener hongos contaminantes, luego se debe raspar profundamente el área afectada desde la porción distal hasta la proximal para obtener una buena cantidad de escamas para realizar el examen microscópico directo y cultivo. En la onicomicosis subungueal proximal con paroniquia se debe raspar el borde periungueal de la uña con ayuda de bisturí estéril o cureta, todas las escamas obtenidas deben ser depositadas



en portaobjetos de vidrio o placas de Petri correctamente identificadas para ser enviadas al laboratorio.

Muestras de cabello y pelos

En los casos de cabellos o pelos presentando nódulos micóticos blancos o negros (piedras) que son visibles a simple vista, estos deben ser cortados en la porción suprafolicular en un número entre 10 a 12 utilizando una tijera. En las tiñas del cuero cabelludo y barba, los pelos tonsurados (cortados a 2 mm) que se encuentran en los bordes de las placas de alopecia deben ser arrancados con pinza depilatoria en un número entre 10 a 14. Los cabellos y pelos deben ser acondicionados entre portaobjetos de vidrio o en placas de Petri y deben ser identificados y transportados al laboratorio.

Mucosa de cavidad oral

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

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

Mucosa genital femenina

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

Mucosa genital masculina

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



Micosis subcutáneas

Lesiones supurativas

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

Lesiones de cromoblastomicosis

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

Lesiones de lacaziosis

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

Micetomas

Para determinar el agente etiológico de los micetomas (puede ser de origen bacteriano actinomicetomas o fúngico eumicetomas) debemos obtener los granos que exudan por las fístulas de manera espontánea si no es el caso debemos depositar una gaza por 12 horas sobre las fístulas para después de este periodo observar los granos que fueron expulsos durante la noche, estos granos pueden ser de color blanco, amarillo, negros o rojos lo que nos ayuda en el diagnóstico. Los granos también pueden ser obtenidos mediante aspiración con aguja fina o biopsia quirúrgica, aunque el examen microscópico de los granos es útil para detectar el microorganismo, es importante identificar los agentes mediante el cultivo en medios adecuados, las biopsias también son útiles en el diagnóstico del micetoma.

Muestras de micosis sistémicas

Nariz y senos nasales

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



la secreción nasal (principalmente del meato medio); punción directa (por trocáncer) con aspiración de secreción y/o biopsia de la mucosa del seno maxilar, las biopsias son el patrón oro para el diagnóstico. Las muestras deben ser enviadas inmediatamente al laboratorio sin refrigerar.^{17,18}

Secreciones respiratorias y lavado broncoalveolar

Las muestras de esputo se obtienen después de la inhalación o por expectoración espontánea, el aspirado traqueal se aplica mayormente a pacientes con ventilación mecánica. El lavado broncoalveolar se obtiene mediante la infusión y aspirado de solución fisiológica en pacientes sometidos a broncoscopia, el volumen que debe ser enviado al laboratorio es de 15 ml mínimo, en tubo seco. Su envío al laboratorio debe ser inmediato, el procesamiento debe realizarse antes de 1 hora.^{17,18}

Biopsia pulmonar

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

Esputo

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

Médula ósea

El procedimiento médico de toma de muestra de médula ósea requiere de una rigurosa asepsia. La toma de la muestra debe obtener un volumen de 2 a 3 ml utilizando una jeringa heparinizada (heparina puede interferir con las técnicas biología molecular), y debe ser transportada inmediatamente al laboratorio, donde deberá ser sembrada directamente en medios de cultivo adecuados. Se recomienda tomar los aspirados de médula ósea en frascos de hemocultivo pediátricos de sistemas automatizados, que contienen una proporción de muestra/caldo, ideal.¹⁸

Líquido cefalorraquídeo (LCR)

El procedimiento médico de toma de muestra de líquido cefalorraquídeo re-



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

Sangre

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

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

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

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

Criterios de rechazo de muestras por parte del laboratorio

Se rechazará una muestra cuando se presente alguna de las siguientes situaciones: discrepancias entre el pedido médico y la identificación de la muestra; origen de la muestra o tipo de la muestra no identificadas; muestras enviadas en frascos o medios de transporte inadecuados para el examen solicitado; muestras colectadas y enviadas tardíamente al laboratorio (después de 24 horas); biopsias enviadas en formalina al 10% para examen directo y cultivo.¹⁸

2. Examen microscópico directo

Este examen es de bajo costo y de rápida ejecución. Puede ser aplicado a cualquier material biológico bajo sospecha de infección fúngica, se realiza utilizando hidróxido de potasio (KOH) al 10% o al 20%, se puede adicionar tinta azul o negra permanente para un mejor contraste (tinta lavable no sirve porque se oxida con el KOH). En el caso de las micosis superficiales en que se analizan las escamas de piel, uñas y pelos, la clarificación demora un mínimo de 12 horas, por este motivo, el clínico debe solicitar el resultado a las 24 horas. Este



examen es menos sensible que el cultivo.

El examen microscópico directo puede fornecer la identificación parcial y, en algunos casos, la identificación definitiva, si observamos los siguientes elementos fúngicos: filamentos cortos y levaduras del género *Malassezia* diagnóstico de Pitiriasis versicolor; nódulo blanco adherido al pelo en cuyo interior se observan levaduras y artroconidios diagnóstico de Piedra blanca; nódulo negro adherido al pelo en cuyo interior se observan los lóculos ascígeros con ascos y ascoporas fusiformes es diagnóstico de Piedra negra; talo muriforme o células de Medlar es diagnóstico de Cromoblastomicosis; levaduras multibrotantes en una muestra de mucosa, tejido o lavado broncoalveolar es diagnóstico de Paracoccidioidomicosis; esférulas con endosporas en tejido o lavado broncoalveolar es diagnóstico de coccidioidomicosis; o levaduras con brotes de base ancha en las mismas muestras es diagnóstico de Blastomicosis; cuando realizamos una tinción negativa (tinta china o nigrosina), para una muestra de líquido cefalorraquídeo donde observamos levaduras capsuladas con un halo transparente en un fondo oscuro esto es diagnóstico de criptococosis.^{12,13,19}

En otras situaciones, la identificación mediante el examen microscópico directo es la única herramienta disponible para el diagnóstico, visto que algunos hongos no son cultivables, como era el caso del cuadro clínico denominado Lacaziosis cuyo agente etiológico es *Lacazia loboi* donde se observan levaduras todas del mismo tamaño unidas por una estructura similar a un puente, en un estudio reciente se comprobó que este agente puede ser cultivado en el medio RPMI pero demora entre 30 a 40 días para desarrollarse; en la Pneumocistosis observamos estructuras muy parecidas a quistes, el agente etiológico *Pneumocystis jiroveci* no se ha conseguido cultivar aún.^{12,13,19}

Otra herramienta muy útil para realizar el examen microscópico directo es la tinción con blanco de calcoflúor, un compuesto químico que sirve para teñir la pared celular de los hongos, la única dificultad de la técnica es que el laboratorio debe realizar la observación en un microscopio de fluorescencia. Las tinciones de Gram y Giemsa son utilizadas para muestras de secreciones (vaginales), líquidos (sangre, lavado bronquio alveolar) y escamas (córnea) en los cuales podemos observar levaduras, pseudohifas y talo filamentosos de color azul o lila (los hongos adquieren una tonalidad violeta). La Tinción de Wright es una tinción hematológica que se utiliza en micología para el diagnóstico de la histoplasmosis principalmente, en que las levaduras se tiñen tenuemente con un halo transparente.¹⁰

Un examen directo negativo nunca descarta una infección fúngica, la sensibilidad de la técnica depende de la concentración de los elementos fúngicos por ml, del lugar anatómico, tipo de paciente, cantidad de muestra, tinción y experiencia del observador.



3. Técnicas histológicas

El examen histopatológico tiene por objetivo evaluar dos aspectos principales: primero, determinar la respuesta inflamatoria desarrollada en el proceso infeccioso y segundo caracterizar desde el punto de vista morfológico los elementos fúngicos presentes en el tejido. El examen anatomopatológico permite identificar el agente causal por sus características morfológicas y también se puede evaluar la respuesta inflamatoria.¹⁷

Tinciones utilizadas en micología

Para el análisis de las micosis se utilizan las siguientes tinciones: Hematoxilina - Eosina (H-E), utilizada principalmente para observar la respuesta inflamatoria al agente fúngico; PAS (Ácido Peryódico de Schiff), que oxida los 1,2-glicoles, formándose grupos aldehído que, con el reactivo de Schiff, reaccionan tiñendo el citoplasma de los hongos de un color rojo luminoso; la tinción de Gomori-Grocott, que es una variación de la tinción argéntica, impregna las estructuras fúngicas con plata y estas se observan de una coloración café oscura, el tejido se tiñe de color verde cuando se utiliza el colorante verde malaquita o azul cuando se utiliza el azul de metileno como contraste. Otras tinciones complementarias pueden también ser utilizadas, como Fontana-Masson, para el estudio del pigmento melanina importante para identificar los agentes de feohifomicosis. La tinción de Mucicarmin de Mayer se utiliza para la identificación de *Cryptococcus* spp. y de otros hongos como *Rhodotorula* que en su pared o cápsula poseen glicoproteínas, presentando una tonalidad rosa oscura. La técnica de Inmunofluorescencia para *Pneumocystis jirovecii* utiliza anticuerpos monoclonales específicos contra determinantes antigénicos de la pared de los quistes y trofozoitos; tiene una sensibilidad cercana al 100% y una especificidad de 96%.²⁰

4. Cultivos

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

Es importante adicionar antibióticos a los medios de cultivo, como cloranfenicol y/o gentamicina, para evitar la contaminación bacteriana presente en la microbiota de los pacientes, además, se deben utilizar medios con anti-



fúngicos como la cicloheximida (Medio Mycosel) que evita el crecimiento de hongos ambientales para el diagnóstico en las micosis superficiales y sistémicas. En el laboratorio de micología debemos utilizar medios de cultivo, con y sin cicloheximida, ya que este antifúngico puede inhibir el crecimiento de hongos patógenos como *Cryptococcus neoformans/gattii*, todas las especies de *Penicillium*, *Talaromyces marneffeii*, especies del género *Aspergillus*, *Lomentospora prolificans*, algunas especies del género *Candida* y los agentes de mucormicosis.¹⁸

Hongos filamentosos

En general, los hongos filamentosos producen sus estructuras de reproducción en medios de cultivo pobres en nutrientes como los mencionados en el apartado anterior. La temperatura de incubación varía entre 25°C y 28°C. El tiempo de incubación puede variar entre 3 días, como en el caso de los agentes de mucormicosis y algunos agentes de hialohifomicosis, y 45 días como en el caso de algunos dermatofitos y agentes de feohifomicosis. Debemos incubar a los agentes de micosis endémicas y a las especies del género *Sporothrix* a dos temperaturas a 25°C y 35°C, ya que estos agentes son dimórficos, para los cuales se recomienda una incubación extendida de hasta 8 semanas.

Las esporas producidas por los hongos filamentosos pueden presentar diferentes características de tamaño y forma, pueden estar constituidas por una célula conocido como ameroconidio o cuando presentan más de una célula didimoconidios, fragoconidios, dictioconidios entre otros, estos pueden ser móviles o inmóviles. Los conidios pueden ser producidos y permanecer hasta su madurez dentro de estructuras especializadas como esporangios, zoosporangios o ascomas; o formarse y madurar dentro de estructuras especializadas (esporógenas) tales como basidios, fiálides o anélides o, directamente, de la hifa, como los artroconidios y aleurosporas, producidos por varios tipos de hongos, incluidos los dermatofitos (agentes de tiñas). Todas estas características facilitan la identificación clásica de los hongos filamentosos.^{13,17}

Hongos levaduriformes

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



levaduras crecen bien a temperaturas de incubación entre 32 y 35°C.¹⁷

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

La identificación de las levaduras se realiza utilizando pruebas bioquímicas, para esto podemos utilizar la metodología clásica que consiste en la asimilación (auxonograma) y fermentación (zimograma) de los carbohidratos o métodos comerciales manuales basados en los mismos principios como Auxacolor, Fungichrom, API *Candida*, ID 32C, etc., también pueden ser identificadas utilizando métodos comerciales automatizados como los sistemas Vitek, Walk-Away MicroScan y recientemente se está utilizando un equipo basado en resonancia magnética llamado T2MR.

5. Serología

Varios métodos no dependientes de cultivo han sido utilizados en el diagnóstico de las infecciones fúngicas, principalmente las endémicas, como la Paracoccidioidomycosis, Histoplasmosis, Coccidioidomycosis y Blastomycosis, constituyendo en ocasiones el diagnóstico serológico el primer indicio de la naturaleza fúngica de la enfermedad del paciente. Estas técnicas utilizan anticuerpos policlonales, monoclonales o antígenos, que pueden ser cuantificados con una excelente sensibilidad y especificidad.²¹

Detección de Anticuerpos

Para el diagnóstico serológico de *Paracoccidioides* pueden emplearse la técnica de Fijación del Complemento (FC) o la de inmunodifusión (ID) -que es una técnica semi-cuantitativa, ambas con una sensibilidad y especificidad de entre 65% a 100% en individuos con infección aguda o crónica pulmonar dependiendo del antígeno utilizado, títulos de 1:8 son considerados presuntivos de un cuadro clínico de Paracoccidioidomycosis. La ID es altamente recomendada para el diagnóstico de esta enfermedad.²²

Para la histoplasmosis, se utilizan principalmente la ID y FC, utilizando como antígeno la histoplasmina y filtrados solubles del micelio y levaduras de *Histoplasma capsulatum*, la histoplasmina contiene dos componentes: el anti-



geno H que detecta anticuerpos durante la fase aguda de la enfermedad y el antígeno M que detecta anticuerpos que se producen durante todas las fases de la enfermedad. La técnica de Western Blot presenta buenos resultados para el diagnóstico de la histoplasmosis en sus formas agudas y crónicas.²²

En la coccidioidomicosis, la determinación de anticuerpos se realiza mediante las técnicas de inmunodifusión simple, Elisa o Fijación del Complemento, en las cuales los anticuerpos de tipo IgM están presentes en la etapa aguda a partir del octavo día, mientras los anticuerpos de tipo IgG aparecen en la fase crónica o de diseminación después de 3 meses de evolución.^{11,23}

Una de las aplicaciones de la técnica de ELISA que se utiliza para la detección de anticuerpos es Platelia™ *Candida* Ab (Bio-Rad Laboratories®, California, Estados Unidos), la cual detecta anticuerpos circulantes contra el manano de *Candida* spp. y es de gran ayuda en el diagnóstico de la candidemia y de la candidiasis invasora.²⁴

Detección de Antígenos

La detección y cuantificación del polisacárido capsular de *Cryptococcus* puede realizarse mediante aglutinación con partículas de látex (LA), con una sensibilidad cercana al 95% y una especificidad cercana al 100%. Esta técnica es útil para el monitoreo terapéutico o inmunoensayos enzimáticos (Elisa) en sangre y LCR.²⁵

Los galactomananos son exoantígenos de las diversas especies de *Aspergillus* y otros hongos filamentosos (hialinos y negros), estos son liberados a nivel sanguíneo durante la invasión tisular y se pueden detectar en fluidos como suero y lavado bronquioalveolar. La prueba consiste en un inmunoensayo tipo "sandwich" comercial (Platelia *Aspergillus*®, BioRad) que utiliza un anticuerpo monoclonal dirigido contra el galactomanano. El ensayo entrega los resultados en índices de absorbancia siendo considerado positivo un índice de Absorbancia de 0,5, el examen positivo siempre debe ser confirmado con una segunda muestra. Es un marcador muy útil para el diagnóstico precoz (5 a 8 días antes de las manifestaciones clínicas) de la aspergilosis pulmonar invasora y diseminada, y sirve además para el seguimiento terapéutico.^{2,15,20}

El ensayo inmunocromatográfico lateral (*Lateral Flow Assay*) para la detección de un antígeno capsular de *Cryptococcus* en suero y líquido cefalorraquídeo para ha sido aprobado por la FDA, presentando una mejor sensibilidad y especificidad que LA y Elisa para el diagnóstico de la criptocosis. Esta metodología se encuentra en diferentes etapas de desarrollo para el diagnóstico de la Aspergilosis, Histoplasmosis y Coccidioidomicosis.^{24,26}

6. Métodos moleculares

Aunque se han logrado importantes avances en la identificación de muchos hongos de importancia clínica, aún existen dificultades para el adecuado reconocimiento de ciertos géneros y especies, generalmente porque estos no pro-



ducen sus estructuras de fructificación en cultivo. Por este motivo, los métodos moleculares están siendo cada vez más utilizados para la identificación rápida y sensible. La identificación se realiza principalmente por la comparación de secuencias de una fracción del DNA del microorganismo con secuencias depositadas en la base de datos GenBank del Instituto Nacional de Salud de EE. UU. (www.ncbi.nlm.nih.gov/GenBank) o la EMBL de la European Molecular Biology Laboratory. Para cada identificación se deben seguir los siguientes pasos: extracción del DNA (hoy en día existen muchos Kits comerciales); amplificación del material genético por PCR generalmente se utilizan partidores para la región ribosomal ITS1- 5,8S - ITS2 -Internal Transcriber Spacer que son conocidos como partidores universales (se utilizan para la identificación de una gran cantidad de hongos filamentosos y levaduriformes); en casos particulares se utilizan partidores para los genes de la β -tubulina (identificación de especies de *Aspergillus*), para el factor de elongación a (identificación de especies de *Fusarium*), para el gen de Calmodulina (identificación de las especies de *Alternaria*), para la amplificación de la región IGS de los genes ribosomales (para la identificación de las especies de *Trichosporon*), se debe comprobar el producto de la amplificación mediante electroforesis en un gel de agarosa, posteriormente se deben purificar estos productos de PCR para secuenciarlos, las secuencias deben ser comparadas con las secuencias depositadas en los bancos antes mencionados para su identificación a nivel de especie.^{27,28,29,30}

Otras herramientas utilizadas para estudios filogenéticos y epidemiológicos, especialmente para el análisis de brotes son las siguientes: polimorfismo de longitud de los fragmentos de restricción (RFLP) del DNA mitocondrial (mtDNA); análisis del RFLP de regiones amplificadas por PCR (PCR-RFLP); análisis del polimorfismo en la conformación de las cadenas sencillas de DNA (SSCP); análisis del polimorfismo del DNA amplificado con partidores arbitrarios (RAPD), entre otras técnicas.¹²

En el año 2006, Roche Diagnostics introduce el primer test comercial basado en PCR a tiempo real, SeptiFast, para la detección de los 25 patógenos productores de sepsis, incluyendo 6 hongos causantes de sepsis (*C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicales*, *C. glabrata*, *C. krusei* y *Aspergillus fumigatus*), en aproximadamente 6 horas este método es capaz de ofrecer resultados microbiológicos al clínico, el problema está en el número limitado de hongos que consiguen identificar.³¹

El Panel de Sepsis (BCID) FilmArray® de Biomérieux analiza una lista integral de 24 patógenos asociados con las infecciones del torrente sanguíneo, puede identificar patógenos en 9 de cada 10 hemocultivos positivos en una hora con sólo 2 minutos de manipulación. El Panel de Sepsis para FilmArray™, es un sistema de PCR multiplex que integra la preparación, amplificación, detección y el análisis de la muestra, consigue identificar las levaduras *Candida albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicales*, *C. glabrata*, *C. krusei*, al igual que el sistema anterior el problema está en el número limitado de hongos que consigue identificar.



7. Espectrometría de masas

La técnica de MALDI-TOF (Matrix assisted laser desorption/ionisation time of flight) es una técnica de espectrometría de masas que presenta un alto potencial para la identificación de especies de hongos levaduriformes y filamentosos.³² En algunos casos específicos, la técnica de MALDI-TOF ha sido aplicada en la identificación de agentes fúngicos hasta el nivel de especie e incluso en la identificación de especies crípticas como es el caso de *Candida parapsilosis sensu stricto*, *Candida orthopsilosis* y *Candida metapsilosis*, y también para diferenciar *Candida glabrata sensu estricto* de *Candida nivariensis* y *Candida bracarensis*.^{33,34,35,36}

Una de las principales ventajas de esta técnica es la posibilidad de analizar células fúngicas intactas, que generan perfiles de masa molecular que se usan como una huella digital. Estas masas moleculares específicas son constituidas principalmente por proteínas ribosomales.^{37,38} La notable reproductibilidad de la técnica de MALDI-TOF MS se basa en la medición de la gran cantidad de componentes químicos orgánicos, los cuales se observan en el espectro de masa en un rango de entre 2 y 20 kDa.³⁹ Componentes tales como polisacáridos, lípidos, fosfolípidos, quitina, pueden ser encontrados en la pared fúngica, siendo componentes muy útiles para la identificación por esta técnica.⁴⁰



Bibliografía

1. Webster J, Weber R. Introduction to fungi. 3th ed. New York, USA: Cambridge University Press. (2007). p. 362-63.
2. Bonifaz A. Micología Médica Básica. 5a ed. Mcgraw-Hill Interamericana Editores, S.A. De C.V. (2015).
3. Silva V, Zaror L. Diagnóstico Micológico en el Laboratorio. 1a ed. Santiago de Chile: Universidad Mayor, Facultad de Medicina. (2014).
4. Russell R, Paterson M, Lima N. Introduction (cap 1). En: Russell, R., Paterson, M., Lima, N., editores. Molecular Biology of Food and Water Borne Mycotoxigenic and Mycotic Fungi. 1a ed. Florida, USA: CRC Press. (2016). p. 1-4.
5. Hibbett DS, Binder M, Bischoff JF, Blackwell M, Cannon PF, Eriksson OE, Huhndorf S, et al. Higher-level phylogenetic classification of the Fungi. Mycol Res. (2007). 111 (Pt 5): 509-47.
6. Valenzuela E. Guía de Hongos (MICR 105-112-240-323). Instituto de Microbiología, Facultad de Ciencias, Universidad Austral de Chile.
7. Deacon J. Fungal Biology. Fourth Edition. Blackwell Publishing, Malden, MA. (2006).
8. Ghannoum MA, Perfect JR. Antifungal therapy. Informa Healthcare USA, Inc. (2010).
9. Fierro F, Vergara M. Impacto de la biología molecular y las nuevas tecnologías en el conocimiento de la función celular y sus aplicaciones. Primera edición. Ciudad de México: D.R. Universidad Autónoma Metropolitana Unidad Xochimilco. (2011).
10. Dismukes W, Pappas P, Sobel J. Clinical Mycology. Published by Oxford University Press, Inc. New York, New York. (2003).
11. López CE. Análisis Micológico. 1a ed. Rosario, Argentina: UNR Editora, Editorial de la Universidad Nacional de Rosario. (2014).
12. Arenas, R. Micología Médica Ilustrada. 5a ed. Mcgraw-Hill Interamericana Editores. (2014).
13. De Hoog GS, Guarro J, Gené J, Figueras MJ. Atlas of clinical fungi. 2da edición. España: Centraalbureau voor Schimmelcultures (CBS)/Universitat Rovira i Virgili. (2000). 1126 pp.
14. Brandt M, Warnock D. Taxonomy and Classification of Fungi, In: Jorgensen J, Pfaller M, Carroll K, Funke G, Landry M, Richter S, Warnock D., (ed.) Manual of Clinical Microbiology. 11th ed. Washington DC, USA: ASM Press. (2015). p. 1935-43. doi: 10.1128/9781555817381.ch113.
15. Pasqualotto, AC. Aspergillosis: from diagnosis to prevention. Dordrecht Heidelberg London NY: Springer. (2010). V. 1. 1027 pp.
16. Dyer PS, O'Gorman CM. Sexual development and cryptic sexuality in fungi: insights from *Aspergillus* species. FEMS Microbiol Rev. (2012). 36 (1): 165-92.
17. Colombo A, Godoy P, Reis V. Apostila de Micología. Laboratorio Especial



- de Micología. São Paulo, Brasil: UNIFESP. (2009).
18. SBPC/ML. Recomendações da Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/ Medicina Laboratorial: boas práticas em microbiologia clínica. Barueri, SP, Manole: Minha Editora (2015).
 19. Lacaz CS, Porto E, Martins JEC, Heins-Vaccari EM & Takahashi De Melo N. Tratado de Micologia Médica. 9 a ed. São Paulo: Sarvier. (2002). 1104 p.
 20. Guzmán DAM. Importancia del laboratorio en el diagnóstico de las micosis invasoras. Rev Chilena Infectol. (2004). 21 (1): 39-47.
 21. De Camargo ZP. Diagnóstico Imunológico das Infecções Fúngicas, (cap. 30). In: Costa Sidrim JJ, Gadelha Rocha MF, (editores). Micologia Médica à luz de autores contemporâneos. 1 a ed. Rio de Janeiro, Brasil: Guanabara Koogan. (2004). p. 302-26.
 22. Maertens, J. A., & Marr, K. (2007). Diagnosis of fungal infections. CRC Press.
 23. Silveira FP, Queiroz-Telles F, Nucci M. Invasive Mold Infections, (cap 7). In: Maertens JA, Marr K. (editors). Diagnosis of fungal infections. V 47. New York, USA: Informa Healthcare USA, Inc. (2007). p. 149-98.
 24. Tangarife-Castaño VJ, Flórez-Muñoz SV, Mesa-Arango AC. Diagnóstico micológico: de los métodos convencionales a los moleculares. Medicina & Laboratorio (2015). 21: 211-42.
 25. Tapia C. *Cryptococcus*. Rev Chilena Infectol. (2014). 31 (6): 719-20.
 26. Nacher M, Blanchet D, Bongomin F, Chakrabarti A, Couppié P, Demar M, et al. *Histoplasma capsulatum* antigen detection tests as an essential diagnostic tool for patients with advanced HIV disease in low and middle income countries: A systematic review of diagnostic accuracy studies. PLoS Negl Trop Dis. (2018). 12 (10):1-12.
 27. Landlinger C, Basková L, Preuner S, Willinger B, Buchta V, Lion T. Identification of fungal species by fragment length analysis of the internally transcribed spacer 2 region. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. (2009). 28 (6): 613-22.
 28. Unda F, Agüero J, Fariñas MC, Martínez-Martínez L. Identification of clinically relevant fungi using molecular techniques. Enferm Infecc Microbiol Clin. (2011). 29 (4): 282-5.
 29. Guarro J. Taxonomy and biology of fungi causing human infection. Enferm Infecc Microbiol Clin. (2012). 30(1):33-9.
 30. Irinyi L, Serena C, Garcia-Hermoso D, Arabatzis M, Desnos-Ollivier M, Vu D, et al. International Society of Human and Animal Mycology (ISHAM)-ITS reference DNA barcoding database-the quality controlled standard tool for routine identification of human and animal pathogenic fungi. Med Mycol. (2015). 53(4):313-37.
 31. Lodes U, Bohmeier B, Lippert H, y cols. PCR-based rapid sepsis diagnosis effectively guides clinical treatment in patients with new onset of SIRS. Langenbecks Arch Surg (2012). 397: 447-55.
 32. Santos C, Paterson RMR, Venâncio A, Lima N. Filamentous fungal charac-



- terisations by matrix-assisted laser desorption / ionisation time of flight mass spectrometry. *J Appl Microbiol.* (2010). 108: 375–85.
33. Santos C, Lima N, Sampaio P, Pais C. Matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight intact cell mass spectrometry to detect emerging pathogenic *Candida* species. *Diagn Microbiol Infect Dis.* (2011). 71: 304–08.
 34. Rodrigues P, Santos C, Venâncio A, Lima N. Species identification of *Aspergillus* section *Flavi* isolates from Portuguese almonds using phenotypic, including MALDI-TOF ICMS, and molecular approaches. *J Appl Microbiol.* (2011). 111: 877–92.
 35. Taverna CG, Mazza M, Bueno NS, Alvarez C, Amigot S, Andreani M, et al. Development and validation of an extended database for yeast identification by MALDI-TOF MS in Argentina. *Med Mycol.* (2019). 57(2):215–25.
 36. Maldonado I, Cataldi S, Garbasz C, Relloso S, Striebeck P, Guelfand L, López Moral L; Red de Micología de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires (RMCABA), Argentina; Red de Micología de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires: [Identification of *Candida* yeasts: Conventional methods and MALDI-TOF MS]. *Rev Iberoam Micol.* 2018;35(3):151-4.
 37. Oliveira MME, Santos C, Sampaio P, Romeo O, Almeida-Paes R, Pais C, Lima N, Zancope-Oliveira RM. Development and optimization of a new MALDI-TOF protocol for identification of the *Sporothrix* species complex. *Res Microbiol.* (2015). 166: 102–10.
 38. Passarini MRZ, Santos C, Lima N, Berlinck RGS, Sette LD. Filamentous fungi from the Atlantic marine sponge *Drumacidon reticulatum*. *Arch Microbiol.* (2013). 195: 99–111.
 39. Silva FC, Chalfoun SM, Batista LR, Santos C, Lima N. Use of a polyphasic approach including MALDI-TOF MS for identification of *Aspergillus* section *Flavi* strains isolated from food commodities in Brazil. *Ann Microbiol.* (2015). 65: 2119–29.
 40. Santos C, Ventura JA, Lima N. New Insights for Diagnosis of Pineapple Fusariosis by MALDI-TOF MS Technique. *Curr Microbiol.* (2016). 73: 206-13.



Capítulo 02

Aspergilosis

Ricardo Rabagliati

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, volviéndolo prácticamente ubicuo. Diariamente, es posible inhalar varios cientos de conidios de *Aspergillus* spp. que, debido a su pequeño tamaño, 2 a 3 μ , tienen capacidad de llegar hasta los alveolos pulmonares del ser humano.^{1,2}

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

II. Epidemiología

La aspergilosis invasora (AI) afecta fundamentalmente a pacientes inmunocomprometidos.¹⁻⁴ En los pacientes con neoplasias hematológicas, la AI es particularmente frecuente entre los que padecen leucemia mieloide aguda.^{5,6} Existen pocos datos epidemiológicos de AI en la región. En un estudio prospectivo reciente de seguimiento de pacientes con leucemia o linfoma, que iniciaban quimioterapia en Chile, el 20% desarrolló enfermedad fúngica invasora. El 80% desarrolló aspergilosis.⁷

El siguiente grupo de riesgo en frecuencia son los pacientes trasplantados de precursores hematopoyéticos (TPH), predominando los receptores de trasplantes alogénicos sobre los autólogos (10% vs. 4,8%). Puede presentarse durante la fase de preimplantación, pero también durante la *enfermedad de injerto versus huésped*.⁶ Entre receptores de trasplante de órganos sólidos, suele ser



más frecuente en los casos de trasplante pulmonar, seguido de los cardíacos.⁸ En pacientes inmunocomprometidos por infección por VIH o por uso de corticoides o inmunosupresores por enfermedad autoinmune, ha sido menos descrita.⁹ Uno de los grupos emergentes reportado en el último tiempo es el de pacientes críticos, especialmente aquellos con enfermedad pulmonar obstructiva crónica en Unidades de Cuidados Intensivos (UCI); también en receptores de corticoides y pacientes con falla hepática.¹⁰

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

III. Factores de riesgo

Los factores de riesgo más importantes son:¹¹⁻¹³

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

IV. Formas clínicas¹⁴⁻¹⁶

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



festación de hipersensibilidad observada en pacientes con asma o fibrosis quística.

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

V. Diagnóstico

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

El uso de los marcadores de infección fúngica es una manera indirecta de realizar el diagnóstico. La mayor experiencia publicada se relaciona con (1→3)-β-D-glucano (BDG) y galactomanana (GM). El primero es un marcador pan-fúngico, que incluye *Candida*, *Aspergillus*, *Fusarium*, pero no *Cryptococcus* ni agentes de mucormicosis.¹⁸ GM es un componente de la pared fúngica de *Aspergillus*, excretado durante la fase de crecimiento del hongo. Es utilizado en el diagnóstico de aspergilosis invasora y permite hacer el seguimiento de los casos por lo que tiene valor de pronóstico. GM también puede ser positivo en fusariosis. Puede ser medido en suero y en lavado broncoalveolar (LBA), y no está estandarizado su uso en otras muestras clínicas como líquido cefalorraquídeo (LCR) u otros.¹⁹⁻²²

La prueba puede ser utilizada como una herramienta de detección precoz en los pacientes en riesgo de aspergilosis invasora. En estos casos se recomienda su medición en suero dos veces por semana. La prueba se considera positiva cuando se obtienen al menos dos determinaciones consecutivas positivas. Con un punto de corte diagnóstico de 0,5; la sensibilidad y la especificidad en los pacientes hematológico-oncológicos son del 97% y 90%, respectivamente, con un valor predictivo positivo (VPP) de 66% y un valor predictivo negativo de 99%. Teniendo en cuenta que la enfermedad por *Aspergillus* tiene inicialmente una fase bronquial y luego una fase angioinvasora, se comprende que la medición resulte precozmente positiva en LBA que en suero y, por lo tanto, permita un diagnóstico más temprano.

Existen otros marcadores, con menos información publicada, como el antígeno de manano y antimanano, *lateral flow device* y el uso de biología molecular. Respecto a este último, ha habido publicaciones recientes que lo validan



como un método de diagnóstico útil, aislado²³ o en combinación con GM.²⁴ Los hemocultivos habitualmente son negativos, incluso en los casos de infección diseminada.

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

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

Tabla 1: Resumen de criterios diagnósticos revisados de enfermedad fúngica invasora según consenso EORTC/MSG

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



VI. Tratamiento

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

1. Azoles

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

a. Itraconazol

Se encuentra disponible en tabletas, solución oral y formulación para uso intravenoso. Su mayor problema es que la formulación oral en tabletas tiene baja biodisponibilidad, a diferencia de la formulación en solución, y empeora en ayunas o con hipocloridria gástrica.

Uno de los mejores resultados que se ha logrado en un estudio no comparativo con 31 casos, en que se usó secuencialmente como tratamiento intravenoso seguido luego por vía oral durante doce semanas. Se logró una respuesta parcial y completa en 48%.³⁰

En la actualidad, no es la droga de elección. Solo está considerada como una alternativa para pacientes refractarios o intolerantes a terapia. No está recomendado su uso en pacientes graves.²⁶

- *Dosis:* 400 mg/día vía oral.
- *Efectos adversos:* en general produce intolerancia gastrointestinal (nauseas y vómitos) que llevan a suspensión de tratamiento. Se ha reportado hepatitis y con menor frecuencia inotro-pismo negativo, por lo que se debe ser muy cauto al indicarla en pacientes con disfunción ventricular. Es recomendable el monitoreo de los niveles plasmáticos.

b. Voriconazol

Se encuentra disponible en tabletas y en solución con ciclodextrina para uso intravenoso. En pacientes con insuficiencia renal se puede acumular la ciclodextrina, por lo que se debe usar solo la formulación oral en estos pacientes. Las tabletas tienen buena biodisponibilidad, ya sea en ayunas o con alimentos. Tiene buena distribución en todos los tejidos, y en el sistema nervioso central (SNC), donde se concentra en aproximadamente 50% de los niveles plasmáticos.

- *Efectividad:* en un estudio randomizado, comparativo con anfotericina B deoxicolato, logró respuesta completa o parcial en 52,8% de los pacientes, y una significativamente mayor sobrevivida.³¹
- *Dosis de carga:* 6 mg/kg cada doce horas en el día 1, seguido de 4



mg/kg cada doce horas. De preferencia, el inicio de la terapia debe ser intervenoso.

- *Efectos adversos*: alteraciones visuales, hepatotoxicidad, fotosensibilidad y alucinaciones visuales. Es necesario el dosaje de niveles plasmáticos a fin de evitar toxicidad y asegurar buena respuesta.³²

c. Posaconazol

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

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

d. Isavuconazol

Es el triazol más reciente, se encuentra disponible recientemente en Latinoamérica.

- *Efectividad*: Tiene actividad sobre hongos filamentosos, incluyendo *Aspergillus* spp., en un estudio multicéntrico, randomizado, doble ciego demostró no inferioridad con voriconazol en tratamiento de infección por hongos filamentosos. Para las guías europeas más recientes de ECIL y ESCMID-ECMM-ERS, se puede considerar igual que voriconazol como primera opción para terapia de AI.
- *Dosis*: 200 mg iv/vo cada 8 hrs las primeras 6 dosis, luego 200 mg iv/vo al día.
- *Efectos adversos*: náuseas, vómitos, alteración pruebas hepáticas.

2. Equinocandinas

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

Existe mayor información sobre el uso de caspofungina en aspergilosis que de otras equinocandinas. La recomendación es usarla en caso de aspergilosis refractaria o en pacientes intolerantes a terapia con voriconazol. En un estudio de pacientes con terapia de salvataje, la respuesta global fue de 56%.³⁴ La dosis es de 70 mg carga día 1, seguido de 50 mg/día por vía intravenosa.



En casos de falla hepática, se debe disminuir la dosis a 35 mg/día. Pueden presentarse interacciones con tacrolimus y ciclosporina, que requieren ajuste de dosis. Con el uso de efavirenz, nelfinavir, nevirapina, fenitoína, rifampicina, dexametasona y de carbamazepina, se reducen las concentraciones de caspofungina, lo que obliga a subir las dosis de antifúngicos.

3. Polienos

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

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

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

- *Dosis anfotericina liposomal*: 3 a 5 mg/kg. No existe beneficio de dosis mayores tal como se demostró en el estudio en que se comparó 3 vs 10 mg/kg.³⁶
- *Dosis anfotericina liposomal*: 3 a 5 mg/kg. No existe beneficio de dosis mayores tal como se demostró en el estudio en que se comparó 3 vs 10 mg/kg.³⁷

VII. Estrategias terapéuticas

Existen diferentes estrategias para usar antifúngicos en AI³⁷: profilaxis, tratamiento empírico, tratamiento precoz y tratamiento dirigido. La elección de una estrategia sobre otra depende de la epidemiología del centro, las características de los pacientes atendidos, la frecuencia de aspergilosis, la especie predominante, los costos, la disponibilidad de herramientas diagnósticas y la vigilancia. Es posible utilizar diferentes estrategias para los diferentes grupos de pacientes en un mismo centro, es decir, profilaxis para los de mayor riesgo y precoz para los de moderado a bajo riesgo.

1. Profilaxis

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



contra huésped.

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

2. Tratamiento precoz (del inglés *preemptive*)

En esta modalidad, aquellos pacientes que se encuentran en riesgo de desarrollar AI, que no están recibiendo antifúngicos con actividad frente a hongos filamentosos, se vigilan con medición sistemática de biomarcadores (GM y/o BDG) e imágenes (TAC), pudiendo incluirse el estudio con lavado-broncoalveolar (LBA) de lesiones sospechosas con estudio microbiológico completo incluida medición de GM en LBA. En caso de resultar positivos se inicia una terapia antifúngica (Fig. 1). **Voriconazol:** 6 mg/kg cada doce horas carga día 1, seguido de 4 mg/kg cada doce horas, para los casos en que la vigilancia sugiere aspergilosis (C-III).

3. Tratamiento empírico

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

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

- mayor efectividad de anfotericina liposomal que de anfotericina B deoxicolato;
- similitud de eficacia entre caspofungina y anfotericina liposomal, con mejor tolerancia de caspofungina;
- ausencia de superioridad de voriconazol sobre anfotericina liposomal, pero mayor efectividad en la aparición de infección fúngica durante la terapia. Ninguno de estos estudios fue focalizado en aspergilosis, por lo que la recomendación de antifúngicos para esta estrategia mediante tratamiento empírico de enfermedad fúngica invasora es:
 - anfotericina liposomal (A-I),
 - caspofungina (A-I),
 - voriconazol (B-I).

4. Tratamiento dirigido

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



dos (C-I). La duración del tratamiento no está bien establecida, pero, al menos, debe prolongarse por seis a doce semanas. Incluso se puede prolongar como profilaxis secundaria en caso de persistir la inmunosupresión (C-III). En algunos casos se debe complementar el tratamiento antifúngico con cirugía en (C-III)²⁹:

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

Algunos aspectos generales por considerar en el tratamiento:²⁹

- 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 como primera opción y como alternativa equinocandinas (C-III).
- *Infección refractaria*: antes de categorizar un episodio de infección refractaria, es importante confirmar el diagnóstico, constatar niveles plasmáticos óptimos, optimizar la inmunidad, considerar síndrome de reconstitución inmune.³⁹
- En los casos de aspergiloma, más frecuentes en pacientes con cavidades pulmonares preexistentes, y debido a la manifestación de sintomatología respiratoria, la estrategia terapéutica más importante es la resección quirúrgica. La utilidad de uso de antifúngicos no está claramente establecida, sin embargo, se recomienda que en el perioperatorio se utilice algún azol con actividad anti *Aspergillus* spp., como itraconazol o voriconazol, aunque también se señala que podría considerarse anfortericina o equinocandinas. El periodo de tiempo no está establecido, sin embargo, si durante la cirugía no se presenta contaminación de la cavidad pleural, y la extracción de aspergiloma es completa, se puede suspender la terapia antifúngica prontamente en el postoperatorio.³⁷



Bibliografía

1. Dagenais TR, Keller NP. Pathogenesis of *Aspergillus fumigatus* in Invasive Aspergillosis. Clin Microb Rev. (2009). 22: 447-65.
2. Latgé JP. *Aspergillus fumigatus* and Aspergillosis. Clin Microbiol Rev. (1999). 12: 310-50.
3. Fortún J, Meije Y, Fresco G, Moreno S. Aspergillosis. Clinical forms and treatment. Enferm Infecc Microbiol Clin. (2012). 30: 201-8.
4. Girmenia C, Ferretti A, Barberi W. Epidemiology and risk factors for invasive fungal diseases in hematopoietic stem cell transplantation. Curr Opin Hematol. (2014). 21: 459-65.
5. Chamilos G, Luna M, Lewis RE, Bodey GP, Chemaly R, Tarrand JJ, et al. Invasive fungal infections in patients with hematologic malignancies in a tertiary care cancer center: an autopsy study over a 15-year period. (1989-2003). Hematologica. (2006). 91: 986-9.
6. Rabagliati R, Fuentes G, Guzmán AM, Orellana E, Oporto J, Aedo I, et al. Enfermedad fúngica invasora en pacientes hemato-oncológicos y receptores de trasplante de precursores hematopoyéticos bajo la perspectiva de los criterios diagnósticos EORTC/MSG. Rev Chilena Infectol. (2009). 26 (3): 212-9.
7. Rabagliati R, Bertín P, Cerón I, Rojas H, Domínguez I, Vera A, et al. Epidemiología de neutropenia febril en pacientes adultos con leucemia aguda y linfoma en quimioterapia. Estudio de cohorte de hospitales público y privado de Santiago, Chile. Rev chilena Infectol. (2014). (En prensa).
8. Singh N, Paterson DL. *Aspergillus* infections in transplant recipients. Clin Microbiol Rev. (2005). 18: 44-69.
9. García-Ruiz JC, Amutio E, Ponton J. Infección fúngica invasora en pacientes inmunodeficientes. Rev Iberoam Micol. (2004). 21: 55-62.
10. Meersseman W, Lagrou K, Maertens J, Van Wijngaerden E. Invasive Aspergillosis in the Intensive Care Unit. Clin Infect Dis. (2007). 45: 205-16.
11. Baddley JW. Clinical risk factors for invasive aspergillosis. Med Mycol. (2011). 49 Suppl. 1: S7-S12.
12. Martino R, Subira M, Rovira M, et al. Invasive fungal infections after allogeneic peripheral blood stem cell transplantation: incidence and risk factors in 395 patients. Br J Haematol. (2002). 116: 475-82.
13. Marr KA, Carter RA, Boeckh M, Martin P, Corey L. Invasive aspergillosis in allogeneic stem cell transplant recipients: changes in epidemiology and risk factors. Blood. (2002). 100: 4358-66.
14. Kousha M, Tadi R, Soubani AO. Pulmonary aspergillosis: a clinical review. Eur Respir Rev. (2011). 20: 156-74.
15. Soubani AO, Chandrasekar PH. The clinical spectrum of pulmonary aspergillosis. Chest. (2002). 121: 1988-99.
16. Zmeili OS, Soubani AO. Pulmonary aspergillosis: a clinical update. QJM. (2007). 100: 317-34.



17. Cruz R. Guía para el diagnóstico de laboratorio de enfermedad fúngica invasora por hongos filamentosos. *Rev Chilena Infectol.* (2014). 31: 173-9.
18. Sulahian A, Porcher R, Bergeron A, Touratier S, Raffoux E, Menotti J, et al. Use and limits of (1-3)- β -d-glucan assay (*Fungitell*), compared to galactomannan determination (*Platelia Aspergillus*), for diagnosis of invasive aspergillosis. *J Clin Microbiol.* (2014). 52: 2328-33.
19. Maertens J, Verhaegen J, Lagrou K, Van Eldere J, Boogaerts M. Screening for circulating galactomannan as a non invasive diagnostic tool for invasive aspergillosis in prolonged neutropenic patients and stem cell transplantation recipients: a prospective validation. *Blood.* (2001). 97: 1604-10.
20. Maertens J, Maertens V, Theunissen K, Meersseman W, Meersseman P, Meers S, et al. Bronchoalveolar lavage fluid galactomannan for the diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis in patients with hematologic diseases. *Clin Infect Dis.* (2009). 49: 1688-93.
21. Leeflang MM, Debets-Ossenkopp YJ, Visser CE, Scholten RJ, Hooft L, Bijlmer HA, et al. Galactomannan detection for invasive aspergillosis in immunocompromized patients. *Cochrane Database Syst Rev.* (2008).
22. Marr KA, Balajee SA, McLaughlin L, Tabouret M, Bentsen C, Walsh TJ. Detection of galactomannan antigenemia by enzyme immunoassay for the diagnosis of invasive aspergillosis: variables that affect performance. *J Infect Dis.* (2004). 190: 641-9.
23. White PL, Wingard JR, Bretagne S, Löffler J, Patterson TF, Slavin MA, et al. *Aspergillus* Polymerase Chain Reaction: Systematic Review of Evidence for Clinical Use in Comparison With Antigen Testing. *Clin Infect Dis.* (2015). 61: 1293-303.
24. Aguado JM, Vázquez L, Fernández-Ruiz M, Villaescusa T, Ruiz-Camps I, Barba P, et al. Serum galactomannan versus a combination of galactomannan and polymerase chain reaction-based *Aspergillus* DNA detection for early therapy of invasive aspergillosis in high-risk hematological patients: a randomized controlled trial. *Clin Infect Dis.* (2015). 60: 405-14.
25. 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.
26. Koren Fernández L, Alonso Charterina S, Alcalá-Galiano Rubio A, Sánchez Nistal MA. The different manifestations of pulmonary aspergillosis: multidetector computed tomography findings. *Radiologia.* 2014; 56(6):496-504.
27. Nucci M, Nouér SA, Cappone D, Anaissie E. Early diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis in hematologic patients: an opportunity to improve the outcome. *Haematologica.* (2013). 98: 1657-60.
28. Ascioğlu S, Rex JH, De Pauw B, Bennett JE, Billc J, Crockaert 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.
29. 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.
 30. 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.
 31. 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.
 32. 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.
 33. 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.
 34. 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.
 35. 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.
 36. 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.
 37. Cornely OA, Maertens J, Bresnik M, Ebrahimi R, Ullmann AJ, Bouza E, et al. Liposomal amphotericin B as initial therapy for invasive mold infection: a randomized trial comparing a high-loading dose regimen with standard dosing (AmBiLoad trial). *Clin Infect Dis.* (2007). 44: 1289-97.
 38. Patterson TF, Thompson GR 3rd, Denning DW, Fishman JA, Hadley S, Herbrecht R, et al. Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Aspergillosis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* (2016). 15 (63): e1-e60.
 39. Marr KA, Schlamm HT, Herbrecht R, Rottinghaus ST, Bow EJ, Cornely OA, et al. Combination antifungal therapy for invasive aspergillosis: a rando-



- mized trial. *Ann Intern Med.* (2015). 162: 81-9.
40. Nucci M, Perfect JR. When primary antifungal therapy fails. *Clin Infect Dis.* (2008). 46: 1426-331.



Capítulo 03

Candidemia (Candidiasis invasora en adultos)

Arnaldo Colombo

Universidad Federal de São Paulo, São Paulo, Brasil

Alberto Cortés

Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia

Jorge Finkelievich

Universidad Nacional de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina

Fernando Riera

Sanatorio Allende, Hospital Córdoba,

Universidad Nacional de Córdoba, Córdoba, Argentina

Rita Rojas Fermín

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

Luis Thompson Moya

Clínica Alemana, Universidad del Desarrollo, Santiago, Chile

Ana Belén Arnaúz Rodríguez

Clínica Hospital San Fernando - Policlínica Norte, Panamá

Diego Hernando Cáceres Contreras

Centers for Disease Control and Prevention (CDC), Atlanta, USA.

I. Introducción

La candidemia es una de las micosis nosocomiales más frecuentemente documentadas en todo el mundo. La epidemiología de la candidemia en América Latina no ha sido estudiada tan ampliamente como en el hemisferio norte, aunque el número de publicaciones ha crecido en la última década. En 2013, se llevó a cabo un estudio prospectivo de vigilancia epidemiológica basado en datos de laboratorio en 22 hospitales de atención terciaria de ocho países de América Latina. En ese estudio se encontró una incidencia de candidemia de 0,98 casos por 1000 admisiones hospitalarias, con una amplia variación entre los países: de 0,32 en Chile hasta 1,96 en Colombia. Estos datos contrastan con las menores tasas de incidencia de candidemia comunicadas en Estados Unidos (de 0,28 a 0,96 casos por 1000 admisiones) y en Europa (de 0,20 a 0,38 casos por cada 1000 admisiones).¹ Estudios realizados en Brasil



han identificado una incidencia similarmente alta en diferentes hospitales, con tasas que varían entre 0,9 y 2,5 casos por 1000 admisiones, identificándose las tasas más bajas en los hospitales privados.²⁻⁴ También se ha observado en la región un incremento en la frecuencia de candidemia, en relación a otros microorganismos responsables de infecciones de torrente sanguíneo, llegando a representar más del 5% de los aislamientos en este contexto en unidades de cuidado intensivo en Colombia.⁵ Desafortunadamente, la mortalidad global de los pacientes con candidemia en hospitales terciarios de Latinoamérica es del 40% al 60%.

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

II. Métodos diagnósticos de candidemia

El pronóstico de los pacientes con candidemia se relaciona de forma directa con el momento de inicio del tratamiento y el acierto en la selección de una terapia apropiada. La candidemia afecta a pacientes de todas las edades pero las tasas más elevadas se observan en lactantes de menos de 1 año de edad y en adultos de más de 65 años. Los principales factores de riesgo de la candidiasis invasora son el uso de antimicrobianos de amplio espectro, el uso de catéter venoso central (CVC), la admisión en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI), la cirugía mayor, la nutrición parenteral, la terapia de reemplazo renal, la neutropenia, el implante de dispositivos protésicos y el uso de inmunosupresores, incluyendo corticoides, fármacos quimioterápicos e inmunosupresores.¹⁵ Los métodos diagnósticos de laboratorio complementarios para candidiasis invasora se clasifican en métodos basados y no basados en cultivos que incluyen la detección de β -D-glucano, reacción de cadena de polimerasa (PCR) y, recientemente, una técnica de nanodiagnóstico T2.

Entre los métodos diagnósticos basados en cultivos, los hemocultivos continúan siendo el gold standard para el diagnóstico de candidemia con una sensibilidad del 50% y un tiempo medio de positivización que oscila entre 1 y 7 días (media de 2 a 3 días). Los motivos de resultados de hemocultivos negativos son la baja inoculación fúngica en sangre, las fungemias intermitentes y la candidiasis profunda sin fungemia (candidiasis peritoneal, abscesos etc).^{16,17} Los métodos diagnósticos no basados en cultivos. Estos permiten el diagnóstico precoz de candidemia.² Se positivizan antes que los hemocultivos y, además, pueden ser positivos en escenarios clínicos en que los hemocultivos son negativos. La interpretación de los resultados de estas pruebas debe correlacionarse siempre con los datos clínicos del paciente y los factores de riesgo.



Entre estas pruebas, se encuentra la detección de β -D-glucano, (disponible en algunos centros de Latinoamérica, con una sensibilidad y especificidad del 75% y 80% respectivamente. Es una prueba panfúngica y no diferencia generos (*Aspergillus*, *Pneumocystis*, etc., pueden dar resultados positivos).¹⁸ La reacción cadena de polimerasa (PCR), tiene una sensibilidad y especificidad de 95% y 92%, pero no se encuentra estandarizada en los diferentes centros. Están disponibles PCR en tiempo real (SeptiFast®, BIOFIRE®, FILMARRAY® BCID Panel) que son métodos de utilidad para fungemias y son capaces de detectar *Candida albicans*, *Candida tropicalis*, *Candida krusei*, *Candida glabrata*, *Candida parapsilosis*.¹⁹

La espectrometría de masas, conocida como *matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry* (MALDI-TOF MS), es una técnica utilizada en la identificación de microorganismos mediante la creación de un espectro basado en el perfil de proteínas, que es único para una especie dada. La identificación rápida y confiable de especies de *Candida* es esencial para el tratamiento antifúngico debido a los patrones de susceptibilidad específicos de la especie. MALDI-TOF demostró ser un método rápido y confiable para la identificación de cepas de *Candida* en el laboratorio clínico. En la situación particular de *Candida auris*, MALDI-TOF tiene un rol fundamental, ya que la identificación en base a las propiedades fisiológicas con los medios comerciales API ID20C y Vitek es errónea y se confunde con *C. haemulonii*, *Candida sake*, *Candida guilliermondii*, *Candida famata*.²⁰ El último método aprobado por FDA es la resonancia magnética T2, sumamente promisorio para la identificación de especies sin necesidad de cultivos pero de la que aún faltan estudios (no disponible en Latinoamérica).

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

Se han realizado esfuerzos para mejorar la identificación de pacientes con riesgo de candidemia, utilizando puntajes clínicos y reglas de predicción. Algunos criterios han sido validados pero ninguno es universalmente aceptado, dado que cada uno presenta sus propias limitaciones. Uno de los sistemas de calificación se basa en la colonización de *Candida* como factor de riesgo independiente para candidemia, y puede ayudar a predecir la infección en pacientes críticos. Este score puede determinarse por el cálculo de un índice de colonización (IC), definido como la razón del número de sitios corporales diferentes colonizados por cepas idénticas (desde el punto de vista de la sensibilidad antifúngica) entre el número total de sitios corporales examinados; o por un IC corregido, definido como la relación de sitios colonizados profusamente entre todos los sitios colonizados, multiplicado por el valor del IC. Un valor de IC = 0,5 tiene una especificidad de 69%, un valor predictivo positivo de 66% y un valor predictivo negativo de 100%, a efecto de predecir la presencia de candidemia o candidiasis invasora.



Ambos valores fueron de 100% cuando se utilizó un IC corregido =0,4. Aunque el IC corregido tiene alto valor predictivo para la candidiasis invasora, su uso presenta dificultades relacionadas con la práctica, ya que su logística y sus costos representan un obstáculo para su aplicación.²¹

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 invasora en pacientes críticos no neutropénicos y colonizados de 13,8% con un CS =3, y de 2,3% con un CS <3, respectivamente.²²

Los score de riesgo para candidemia tienen elevada sensibilidad, pero tienen bajo valor predictivo positivo. En este escenario, una estrategia para el inicio de tratamiento antifúngico temprano de pacientes con candidemia es la combinación de los score y el monitoreo continuo con biomarcadores fúngicos. Este abordaje ayudaría al clínico a iniciar el tratamiento precoz en pacientes de alto riesgo que tengan biomarcadores positivos (valor predictivo positivo de la prueba) y suspender el tratamiento empírico en pacientes de alto riesgo con 3 pruebas negativas consecutivas de biomarcadores (alto valor predictivo negativo). La detección nivel sérico de (1→3)-β-D-glucano (BDG), un componente de la pared de los hongos es un biomarcador de infección fúngica invasora y sirve para identificar pacientes con infección (sensibilidad de 93%, especificidad de 86%).²³

Tabla 1. Diagnóstico de Candidiasis invasiva

1. Reconocimiento de los factores de riesgo (score de riesgo).
2. Métodos basados en cultivos. <ul style="list-style-type: none"> • Confirmación del diagnóstico clínico por cultivo (hemocultivos o cultivo del sitio afectado). • Permite la identificación de especies diferentes a <i>C. albicans</i>, como causa de infección invasora. • Permite conocer la sensibilidad a los antifúngicos. -Sensibilidad a los triazoles y equinocandinas. - Sensibilidad en infecciones fúngicas de quiebre.
3. Métodos no basados en cultivos (β-D-glucano , PCR) <ul style="list-style-type: none"> • Alta sensibilidad. • Positivización antes que los cultivos y diagnóstico precoz. • Alto valor predictivo negativo. • Deben interpretarse en conjunto con los factores de riesgo. • Deben realizarse en forma seriada. • No permiten la identificación de especies (β-D-glucano). • La falta de identificación no permite conocer la sensibilidad a los antifúngicos.



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

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

1. El hemocultivo es el *gold standard* como método de diagnóstico en la candidiasis invasora.
2. El volumen de sangre necesario es de 40 a 60 ml por episodio de sepsis (2 sets de hemocultivos de 20 a 30 ml).
3. Se recomiendan los frascos aerobios y los sistemas de hemocultivo automatizados para una óptima sensibilidad.
4. Debe identificarse la especie a la que pertenecen los aislamientos clínicos de *Candida*.
5. Los hemocultivos deben ser tomados secuencialmente y repetidos en los días 3 y 5 luego de iniciado el tratamiento, para certificar que se han negativizado. Esta información es fundamental para el monitoreo de la respuesta terapéutica y para definir la duración del tratamiento antifúngico.

B. Otras recomendaciones sobre métodos diagnósticos

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

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

1. El grupo de trabajo recomienda, como requerimiento mínimo, la observación de la micromorfología de las colonias complementada con la macromorfología, utilizando el medio cromogénico CHROM-agar *Candida* (Tabla 2) que permite el triaje de especies más prevalentes de *Candida*.
2. Para hospitales secundarios, se recomienda la identificación de las especies utilizando uno o más de los siguientes métodos:
 - a. micromorfología de las colonias;
 - b. macromorfología (medio CHROM-agar *Candida*);



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

TABLA 2. Color de las colonias según la especie tras incubación durante dos días en medio CHROM-agar *Candida* a 37°C

Especies	Color y morfología
<i>Candida albicans/dubliniensis</i>	Verde
<i>Candida tropicalis</i>	Azul oscuro a azul grisáceo (con un halo rosa en el agar)
Otras especies del género <i>Candida</i>	Tonalidades de las colonias desde el color blanco, hasta rosa y púrpura

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 Latina¹⁵

A. Profilaxis

1. Sumario de recomendaciones para la profilaxis de *Candida* en adultos no neutropénicos
 - a. No existen recomendaciones formales para el uso de profilaxis en pacientes adultos no neutropénicos y no transplantados de órganos sólidos. La ausencia de recomendaciones universales para la selección de los pacientes hace que se deba valorar la decisión clínica caso por caso según factores de riesgo. La situación puntual puede ser la de pacientes con cirugías abdominales complicadas (ej., fístulas gastrointestinales) internados en unidades de cuidados intensivos con alta incidencia de candidemia. Aunque no haya recomendaciones universales respecto a la selección de los pacientes, los sistemas de puntajes y las reglas predictivas pueden ayudar a tomar decisiones clínicas, caso por caso.
 - b. Si se decide administrar profilaxis, se recomienda el uso del fluconazol 400 mg (6 mg/kg/día). No hay recomendaciones para la duración de la profilaxis, aunque se considera que los pacientes deberían continuar bajo profilaxis mientras dure la exposición a los factores de riesgo.
2. Sumario de recomendaciones para la profilaxis de *Candida* en adultos neutropénicos.
 1. Se debe considerar firmemente la profilaxis en pacientes con enfermedades hematológicas malignas con neutropenia < 500 neutrofilos/mm³ y 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.

B. Tratamiento

1. Sumario de recomendaciones para el tratamiento empírico de la candidemia en adultos no neutropénicos.¹⁵
 - a. Existen pocas evidencias acerca de la disminución de la mortalidad relacionada a la terapia empírica con antifúngicos en pa-



- cientes internados en unidades de cuidados intensivos. Pero la dificultad diagnóstica de la Candidemia y su elevada mortalidad hacen que se recomiende el tratamiento empírico en pacientes de UCI no neutropénicos que tengan factores de riesgo bien establecidos y signos de sepsis sin documentación microbiológica.
- b. Los factores de riesgo intervienen en la selección de los candidatos para terapia empírica.
 - c. No se puede realizar recomendaciones formales aún respecto al uso de biomarcadores séricos como β -D-glucano para el inicio de tratamiento. Pero sí existe evidencia de que el tratamiento antifúngico empírico puede suspenderse en pacientes que tengan al menos 3 resultados negativos de β -D-glucano.⁴⁰ También impresiona que no sería necesario el tratamiento empírico de pacientes que no tengan por lo menos 2 sitios corporales diferentes colonizados por *Candida*.
 - d. Las recomendaciones de agentes antimicóticos y de sus posologías para el tratamiento empírico son las mismas que para el tratamiento de la infección establecida.
 - e. No se puede efectuar recomendaciones respecto a la duración de la terapia empírica.
2. Sumario de recomendaciones para el tratamiento empírico de la candidemia en adultos neutropénicos
- a. Se debe considerar el tratamiento antifúngico empírico en pacientes neutropénicos (<500 cel/mm³) con fiebre persistente y deterioro clínico progresivo, a pesar del tratamiento con antibióticos.
 - b. Aunque el abordaje guiado por el diagnóstico parezca razonable, no se puede efectuar recomendaciones formales debido a la falta de estudios que avalen esta estrategia.
 - c. Una formulación lipídica de anfotericina B, una equinocandina o voriconazol son opciones para el tratamiento empírico inicial de pacientes neutropénicos febriles.
- AMBL: 3 mg/kg/día.
AMBCL: 5 mg/kg/día.
Anidulafungina: dosis de carga 200 mg; posteriormente 100 mg diarios.
Caspofungina: dosis de carga de 70 mg; posteriormente 75 mg diarios.
Micafungina: 100 mg diarios.
Voriconazol: dosis de carga de 6 mg/kg dos veces al día; posteriormente 3 mg/kg dos veces al día.

TABLA 3. Resumen de las Recomendaciones brindadas por diferentes guías de manejo de candidiasis.

	Fármaco de 1 ^{ra} Elección	Alternativa	Comentarios	Tiempo de tratamiento
*Recomendaciones Latinoamérica ¹⁵	Equinocandinas	Fluconazol Anfotericina	De acuerdo con la epidemiología hospitalaria local	Hasta los 14 días después del último hemocultivo positivo con buena evolución clínica.
ESCMID ²⁶				
IDSA ²⁷				

*Latin America Invasive Mycosis Network. Referencias: ESCMID: Sociedad Europea de Microbiología Clínica y Enfermedades Infecciosas por sus siglas en inglés; IDSA: Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas por sus siglas en inglés.

TABLA 4. Resumen de las Recomendaciones brindadas por diferentes guías de manejo de candidiasis en no neutropénicos

	Fármaco de 1 ^{ra} Elección	Alternativa	Comentarios	Tiempo de tratamiento
*Recomendaciones Latinoamérica ¹⁵	Equinocandinas	Fluconazol Anfotericina	Voriconazol es una alternativa para <i>C. glabrata</i> o <i>C. krusei</i> .	Hasta los 14 días después del último hemocultivo positivo con buena evolución clínica.
ESCMID ²⁶				
IDSA ²⁷				

*Latin America Invasive Mycosis Network. Referencias: ESCMID: Sociedad Europea de Microbiología Clínica y Enfermedades Infecciosas por sus siglas en inglés; IDSA: Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas por sus siglas en inglés.

4. Sumario de recomendaciones para el tratamiento de la candidemia confirmada en adultos neutropénicos
 - a. Se recomiendan las equinocandinas como terapia primaria.
 - b. Se puede aplicar el esquema step-down para pasar a fluconazol si el paciente está mejorando, los hemocultivos son negativos y la candidemia está causada por un aislamiento de *Candida* sensible al antifúngico utilizado.

TABLA 5. Resumen de las Recomendaciones brindadas por diferentes guías de manejo de candidiasis en neutropénicos

	Fármaco de 1 ^{ra} Elección	Alternativa	Comentarios	Tiempo de tratamiento
*Recomendaciones Latinoamérica ¹⁵	Equinocandinas	Fluconazol Anfotericina	Voriconazol es una alternativa para <i>C. glabrata</i> o <i>C. krusei</i> .	Hasta los 14 días después del último hemocultivo positivo con buena evolución clínica.
ESCMID ²⁶				
IDSA ²⁷				

*Latin America Invasive Mycosis Network. Referencias: ESCMID: Sociedad Europea de Microbiología Clínica y Enfermedades Infecciosas por sus siglas en inglés; IDSA: Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas por sus siglas en inglés.



5. Sumario de recomendaciones para candidiasis en pacientes con endocarditis

TABLA 6. Resumen de las Recomendaciones brindadas por diferentes Guías de Manejo de Candidiasis en pacientes con endocarditis

	Conductas terapéuticas	Alternativa	Tiempo de tratamiento
*Recomendaciones Latinoamérica ¹⁵	<ul style="list-style-type: none"> • Con reemplazo valvular. • Sin reemplazo 	Anfotericina Equinocandina Fluconazol	Hasta los 60-90 días sin compromiso perivalvular. De 4 a 6 semanas, luego oral por 12 meses o más
ESCMID ²⁶			
IDSA ²⁷			

*Latin America Invasive Mycosis Network. Referencias: ESCMID: Sociedad Europea de Microbiología Clínica y Enfermedades Infecciosas por sus siglas en inglés; IDSA: Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas por sus siglas en inglés.

TABLA 7. Dosis recomendada de Fluconazol según la función renal de los pacientes

Función Renal	Dosis de fluconazol
Normal	Dosis de carga, 800 mg (12 mg/kg). Posteriormente continuar con 400 mg (6 mg/kg) día.
Clearance de creatinina >50 ml/min	Dosis de carga de 50 a 400 mg día. Posteriormente continuar con 100% de la dosis habitual recomendada.
Clearance de creatinina <50 ml/min (sin diálisis)	Dosis de carga de 50 a 400 mg día. Posteriormente continuar con 50% de la dosis habitual recomendada.
Paciente en 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 hematológica¹⁵

1. 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 <i>Candida</i> . Evaluar la presencia de lesiones cutáneas cuando se sospecha de candidiasis diseminada. Estudios de imágenes abdominales cuando se sospecha de 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 el paciente está clínicamente inestable.
Día 5	Si persiste la candidiasis invasora, se recomienda lo siguiente, siempre que sea aplicable: <ul style="list-style-type: none">• Ecocardiograma (preferentemente ecocardiograma transesofágico).• Pruebas de ultrasonido vascular para evaluar tromboflebitis relacionada con el CVC.• Efectuar estudios de imagen de abdomen, si se requiere.• Repetir una evaluación oftalmológica con dilatación pupilar.• Cambiar o retirar todas las líneas centrales.

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

- a) Adultos no neutropénicos

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



b) Adultos neutropénicos

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

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

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

IX. Resistencia a los antimicóticos en América Latina

Se dispone de información sobre la resistencia a los antimicóticos en América Latina. Dado el costo de estos medicamentos, los antimicóticos más utilizados en la región son el fluconazol y la anfotericina B.¹ También, debido a esto, se tiene mayor información sobre la resistencia a los azoles y, específicamente, al fluconazol, en los países de la región. La siguiente tabla recoge información de diferentes países sobre las tasas de resistencia al fluconazol (tabla 8).

Las diferencias observadas en las tasas de resistencia al fluconazol en los diferentes países latinoamericanos se deben a las siguientes factores: el tipo de hospital observado (por ejemplo, los centros oncológicos tienen tasas de resistencia más elevadas); al año (es esperable que haya cierto crecimiento en

la tasa de resistencia); y al método utilizado para medir la resistencia. Aquellos estudios basados en gradientes de antimicótico (E-test) suelen tener tasas más altas. Adicionalmente, las técnicas de referencia han cambiado los puntos de corte en varias ocasiones en el período ilustrado en la tabla 7. Los datos mostrados tienen las tasas de resistencia de acuerdo a los puntos de corte vigentes para el momento de realización o publicación del estudio. En general, se observa una mayor tasa de resistencia en los aislamientos de *C. parapsilopsis*, en comparación con *C. tropicalis* y *C. albicans*. Como se mencionó previamente, la frecuencia de las especies no-*albicans* se ha incrementado al mismo tiempo, favoreciendo la frecuencia de aislamientos resistentes.

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

TABLA 8. Datos de resistencia al Fluconazol en aislamientos latinoamericanos por región o país

Pais o región	Primer autor	Año	Especies	Resistencia (%)	Referencia
Colombia, Venezuela y Ecuador	De Bedout	2002	<i>C. albicans</i> <i>C. tropicalis</i> <i>C. parapsilopsis</i>	4,6 4,5 5,5	29
Chile	Silva	2004	<i>C. albicans</i> <i>C. tropicalis</i> <i>C. parapsilopsis</i>	0 7 2	30
Brasil	Colombo	2006	<i>C. albicans</i> <i>C. tropicalis</i> <i>C. parapsilopsis</i>	0,3 0 0	31
Venezuela	Dolande Franco	2008	<i>C. albicans</i> <i>C. tropicalis</i> <i>C. parapsilopsis</i>	7,4 12,9 10	32
Brasil	Doi	2007-2010	<i>C. albicans</i> <i>C. tropicalis</i> <i>C. parapsilopsis</i>	0 0 0	33
América Latina	Pfaller	2008-2009	<i>C. albicans</i> <i>C. tropicalis</i>	4,0 3,3	34
México	Corzo -León	2008-2010	<i>C. albicans</i> <i>C. tropicalis</i> <i>C. parapsilopsis</i>	0 0 0	11
Colombia	Rodríguez	2010	<i>C. albicans</i> <i>C. tropicalis</i> <i>C. parapsilopsis</i>	4,6 0 14,9	35
Argentina	Córdoba	2011	<i>C. albicans</i> <i>C. tropicalis</i> <i>C. parapsilopsis</i>	0 4,2 2,5	7
Brasil	Colombo	2013	<i>C. albicans</i> <i>C. tropicalis</i> <i>C. parapsilopsis</i>	0 3 0	4
América Latina	Nucci	2013	<i>C. albicans</i> <i>C. tropicalis</i> <i>C. parapsilopsis</i>	0 0 1,9	1
Colombia	Cortés	2014	<i>C. albicans</i> <i>C. tropicalis</i> <i>C. parapsilopsis</i>	8 35,7 42,1	37
Colombia	Maldonado	2014	<i>C. albicans</i> <i>C. tropicalis</i> <i>C. parapsilopsis</i>	6,2 4,2 11,3	38
Brasil	Santos	2014	<i>C. albicans</i> <i>C. tropicalis</i> <i>C. parapsilopsis</i>	9,9 26,8 7,1	39



Candida auris en Latinoamérica

Candida auris es un hongo emergente que representa una nueva amenaza para la salud mundial. Las infecciones por *C. auris* son cada vez más frecuentes en los hospitales del mundo con una mortalidad cruda entre el 30% y el 60%.

Epidemiología

El primer aislamiento fue realizado en el oído de un paciente de Japón en el año 2009 y el primer caso de fungemia en el año 2011.^{41,42}

Desde entonces las infecciones invasoras han sido reportadas en todo el mundo, 10 países de cuatro continentes desde el año 2009 (Corea del Sur, India, Sudáfrica, Kuwait, Colombia, Venezuela, Panamá, Pakistán, Estados Unidos y Reino Unido).

Se desconoce la causa de la emergencia de *C. auris* en lugares tan diferentes. La identificación molecular de cepas elaborada por el CDC sugiere que los aislamientos se encuentran altamente relacionados dentro de un mismo país o región, pero es diferente entre continentes.⁴³

Los factores de riesgo de los pacientes infectados por *C. auris* son los mismos que para las otras infecciones por *Candida* spp, e incluyen cirugía abdominal en (25%–77%), antibióticos de amplio espectro (25%–100%), internación en UTI (58%), *diabetes mellitus* (18%), catéteres venosos centrales (25%–94%), y patología maligna (11%–43%).

La mortalidad cruda hospitalaria oscila entre el 30% y el 60% y las infecciones se presentan entre los 10 y 50 días posteriores a la admisión hospitalaria.⁴⁷

C. auris en las Américas

A partir del año 2012 se reportan casos en América, esto representa sólo la parte visible del problema.

- Venezuela en año 2012-2013, 18 pacientes, con aislamientos resistente a fluconazol y voriconazol, con 22% de mortalidad a los 30 días⁴⁴.
- Colombia entre febrero y julio de 2016, 17 pacientes con 10 (59%) aislamientos resistentes a fluconazol. Mortalidad a los 30 días 35%. En mayo de 2017, 17 instituciones médicas de 9 departamentos reportaban 107 casos⁴⁵. Entre septiembre de 2016 y mayo de 2017 se confirmaron 123 casos de *C. auris* en 24 hospitales de 9 estados.^{45,47}
- Panamá reporta 9 casos en Panamá, de los cuales 7 fallecieron.⁴⁶
- EEUU, el CDC en septiembre 2018, llevaba un recuento de 427 casos, principalmente localizados en el área de Nueva York y Nueva Jersey.

Los tres principales problemas con *C. auris* son:

1. La resistencia a los antifúngicos. Es el primer hongo capaz de presentar resistencia a las tres familias de antifúngicos (triazoles, equinocandinas y polienos).
2. La identificación es errónea con los métodos habituales y se pasa



por alto en los hospitales.

3. Su capacidad de transmitirse en los hospitales, colonizando a pacientes y permaneciendo en el ambiente.

Resistencia a los Antifúngicos

La tasa de resistencia reportada es de 98% a Fluconazol, 54% a voriconazol, 35% a Anfotericina B, 7% a equinocandinas, 41% son resistentes a más de 2 fármacos y 4% resistentes a todas.⁴⁸

Aún no existen puntos de corte para la susceptibilidad de *C. auris* a los antifúngicos. Esta especie es altamente resistente a fluconazol (CIM90 > 64 mg/L) y un tercio de los aislados presenta una CIM elevada a voriconazol (≥ 2 mg/L) y a anfotericina B. Pocas cepas tienen CIMs elevadas a equinocandinas y la actividad de estos fármacos en el biofilm de *C. auris* no sería buena. Los nuevos azoles como posaconazol (entre 0,06 - 1 $\mu\text{g/ml}$) e isavuconazol (<0.015–0.5 $\mu\text{g/ml}$) tienen buena acción *in vitro* frente a *C. auris*.

Los mecanismos de resistencia no son claramente conocidos. Al parecer sería inducible por la presión de selección produciendo cambios mutacionales rápidos. Un estudio genético reciente demostró que esta especie tendría copias únicas de varios genes relacionados con resistencia a los antifúngicos como ERG3, ERG11, FKS1, FKS2 y FKS3 además de una mayor proporción de genes de familias de transportadores ABC y MSF (bombas de eflujo), que podrían explicar la multirresistencia.

Nuevos fármacos como SCY-078, inhibidor de síntesis 1,3- β -D-glucano, disponible por vía oral. Éste tiene actividad potente sobre varias especies de *Candida* y sobre *C. auris* con buena acción sobre el biofilm de *C. auris*.⁴⁹

Actualmente las equinocandinas constituyen la primera línea de tratamiento para *C. auris*.⁴⁷

Identificación dificultosa

Candida auris se aísla en los medios de cultivos habituales. Los aislamientos suelen crecer formando colonias rosas o púrpuras en medios cromogénicos, no desarrollan tubo germinal en suero o en RPMI y crece a 42°C. Su identificación en base a sus propiedades fisiológicas con los medios comerciales API ID20C y Vitek, proporcionan una identificación errónea confundiéndose con *C. haemuloni*, *Candida sake*, *Candida guilliermondii*, *Candida famata*. Estos métodos no pueden identificarse como primarios de identificación.⁴⁹

La identificación definitiva debe realizarse por métodos moleculares, mediante la secuenciación de la región ITS o del dominio D1/D2 del ADN ribosómico. También es posible por MALDI-TOF, si *Candida auris* está incluida en la base de datos de especies. Estas metodologías están disponibles en laboratorios de referencia.

Tratamiento, uso racional de antifúngicos y Control de Infecciones

Actualmente las equinocandinas constituyen la primera línea de tratamiento



para *C. auris*.⁴⁷

Es razonable pensar que en la emergencia de esta nueva especie de *Candida*, el uso de antifúngicos no controlado es uno de los factores involucrados por lo tanto es recomendable hacer uno adecuado y racional de antifúngicos en el marco de un programa de *Stewardship*.

En cuanto a la capacidad de producir brotes en los hospitales el ambiente tiene un rol relevante ya que *C. auris* puede sobrevivir por tiempo prolongado en superficies inanimadas del hospital y elementos que se utilizan para la atención de los pacientes. Por otro lado, la colonización de la piel de los pacientes asintomáticos por tiempo prolongado son claves en la aparición y sostén de estos brotes.

Las recomendaciones actuales para control de los brotes son identificación de los pacientes, habitación individual con medidas de contacto. A pesar de que *C. auris* es resistente a varios agentes desinfectantes, se debe implementar una política clara de higiene hospitalaria.

Conclusión

La rápida aparición y aumento de casos en el mundo de *C. auris*, sumado al comportamiento similar de *C. auris* al de las bacterias multiresistentes (*Klebsiella* productora de carbapenemasas, *Clostridium difficile*, *Enterococcus Vancomicina Resistente*, *Staphylococcus* metilino resistentes), nos debe poner en alerta para controlar su diseminación.

En este escenario, las Sociedades Científicas, Organismos internacionales de Salud, una vez más deben redoblar esfuerzos, creando y formando redes multidisciplinarias para identificar, investigar y entender de mejor manera los modos prevención y tratamiento de esta nueva amenaza.

Bibliografía

1. Nucci M, Queiroz-Telles F, Alvarado-Matute T, Tiraboschi IN, Cortes J, Zurita J, et al. Epidemiology of candidemia in Latin America: a laboratory-based survey. *PLoS One* (2013). 8: e59373. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0059373>
2. Colombo AL, Nucci M, Salomao R, Branchini ML, Richtmann R, Derossi A, et al. High rate of non-*albicans* candidemia in Brazilian tertiary care hospitals. *Diagn Microbiol Infect Dis.* (1999). 34: 281-6.
3. Colombo AL, Guimaraes T, Silva LR, de Almeida Monfardini LP, Cunha AK, Rady P, et al. Prospective observational study of candidemia in Sao Paulo, Brazil: incidence rate, epidemiology, and predictors of mortality. *Infect Control Hosp Epidemiol.* (2007). 28: 570-6. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1086/513615>
4. Colombo AL, Garnica M, Aranha Camargo LF, Da Cunha CA, Bandeira AC, Borghi D, et al. *Candida glabrata*: an emerging pathogen in Brazilian tertiary care hospitals. *Med Mycol* (2013). 51: 38-44. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3109/13693786.2012.698024>
5. Cortés JA, Reyes P, Gómez C, Buitrago G, Leal AL y Group G. Fungal bloodstream infections in tertiary care hospitals in Colombia. *Rev Iberoam Micol.* (2011). 28: 74-8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.riam.2010.12.002>
6. Rodero L, Davel G, Soria M, Vivot W, Córdoba S, Canteros CE, et al. Estudio multicéntrico de fungemia debida a levaduras en Argentina. *Rev Argent Microbiol.* (2005). 37: 189-95.
7. Córdoba S, Vivot W, Bosco-Borgeat ME, Taverna C, Szusz W, Murisengo O, et al. Species distribution and susceptibility profile of yeasts isolated from blood cultures: results of a multicenter active laboratory-based surveillance study in Argentina. *Rev Argent Microbiol.* (2011). 43: 176-85. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1590/S0325-75412011000300003>
8. Riera F, Medeot M, Sartori L, Bergallo C, Minoli J, Vilchez V, et al. Epidemiología de candidemia en Córdoba, República Argentina. Estudio de vigilancia de cinco instituciones. *Rev Fac Cien Med Univ Nac Córdoba.* (201) 71: 89-93.
9. Cortés JA, Jaimes JA y Leal AL. Incidencia y prevalencia de la candidemia en pacientes críticamente enfermos en Colombia. *Rev Chilena Infectol.* (2013). 30: 599-604. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4067/S0716-10182013000600004>
10. Arcaya NM, Mesa LM, Pineda MR, Beltrán-Luengo H y Milagros Calvo B. Perfil de susceptibilidad antifúngica de especies de *Candida* aisladas en hemocultivos de un hospital universitario, Maracaibo, Venezuela. *Rev Iberoam Micol.* (2006). 23: 97-100.
11. Corzo-León DE, Alvarado-Matute T, Colombo AL, Cornejo- Juárez P, Cortés J, Echevarria JI, et al. Surveillance of *Candida spp* bloodstream infec-



- tions: epidemiological trends and risk factors of death in two Mexican tertiary care hospitals. *PLoS One* (2014). 9: e97325. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0097325>
12. Villalobos JM, Castro JA, Avilés A, Peláez MC, Somogyi T y Sandoval L. *Candida parapsilosis*: principal causa de candidemia en un hospital de referencia para adultos de Costa Rica. *Rev Chilena Infectol.* (2016). 33: 159-65. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4067/S0716-10182016000200005>
 13. Morales López SE, Parra Giraldo CM, Ceballos Garzón A, Martínez HP, Rodríguez GJ, Álvarez-Moreno CA, et al. Invasive Infections with Multi-drug-Resistant Yeast *Candida auris*, *Colombia Emerg Infect Dis.* (2017). 23:162-164.
 14. Calvo B, Melo AS, Perozo-Mena A, Hernández M, Francisco EC, Hagen F, et al. First report of *Candida auris* in America: Clinical and microbiological aspects of 18 episodes of candidemia. *J Infect.* (2016). 73: 369-74. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jinf.2016.07.008>
 15. Nucci M, Thompson-Moya L, Guzmán-Blanco M, Tiraboschi IN, Cortés JA, Echevarria J, et al. Recomendaciones para el manejo de la candidemia en adultos en América Latina. *Rev Iberoam Micol.* (2013). 30: 179-88. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.riam.2013.05.007>
 16. Clancy, C. J., & Nguyen, M. H. (2013). Finding the missing 50% of invasive candidiasis: How nonculture diagnostics will improve understanding of disease spectrum and transform patient care. *Clinical Infectious Diseases.* 56 (9): 1284-1292. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/cid/cit006>
 17. Tissot F, Lamoth F, Hauser Pm, et al. Beta-Glucan antigenemia anticipates diagnosis of blood culture - negative intraabdominal candidiasis. *Am J Respir Crit Care Med.* (2013). 188: 1109-9
 18. Jajjakul S, Vásquez JA, Swanson RN, Ostrosky-Zeichner L. (1,3) beta-d-glucan as a prognostic marker of treatment response in invasive candidiasis. *Clin Infect Dis.* (2012). 55: 521-6
 19. Schell WA, Benton JL, Smith BP, et al. Evaluation of a digital microfluidic real time PCR platform to detect DNA of *Candida albicans* in blood. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* (2012). 31: 2237-45.
 20. Chowdhary A, Sharma C, Meis JF (2017) *Candida auris*: A rapidly emerging cause of hospital-acquired multidrug-resistant fungal infections globally. *PLoS Pathog* 13(5): e1006290. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1006290>
 21. Pittet D, Monod M, Suter PM, Frenk E y Auckenthaler R. *Candida* colonization and subsequent infections in critically ill surgical patients. *Ann Surg.* (1994). 220: 751-8.
 22. León C, Ruiz-Santana S, Saavedra P, Almirante B, Nolla-Salas J, Álvarez-Lerma F, et al. A bedside scoring system ("*Candida score*") for early antifungal treatment in nonneutropenic critically ill patients with *Candida* colonization. *Crit Care Med.* (2006). 34: 730-7. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1097/01.CCM.0000202208.37364.7D>



23. Ostrosky-Zeichner L, Sable C, Sobel J, Alexander BD, Donowitz G, Kan V, et al. Multicenter retrospective development and validation of a clinical prediction rule for nosocomial invasive candidiasis in the intensive care setting. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* (2007). 26: 271-6. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s10096-007-0270-z>
24. Ostrosky-Zeichner L, Kullberg BJ, Bow EJ, Hadley S, León C, Nucci M, et al. Early treatment of candidemia in adults: a review. *Med Mycol.* (2011). 49: 113-20. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3109/13693786.2010.512300>
25. Colombo AL, Cortés JA, Zurita J, Guzmán-Blanco M, Alvarado Matute T, de Queiroz Telles F, et al. Recomendaciones para el diagnóstico de la candidemia en América Latina. *Rev Iberoam Micol.* (2013). 30: 150-7. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.riam.2013.05.009>
26. Cornely OA, Bassetti M, Calandra T, Garbino J, Kullberg BJ, Lortholary O, et al. ESCMID* guideline for the diagnosis and management of *Candida* diseases 2012: non-neutropenic adult patients. *Clin Microbiol Infect.* (2012). 18 Suppl 7: 19- 37. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/1469-0691.12039>
27. Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, Clancy CJ, Marr KA, Ostrosky-Zeichner L, et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* (2016). 62: e1-50. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1093/cid/civ933>
28. Ullmann AJ, Akova M, Herbrecht R, Viscoli C, Arendrup MC, Arikian-Akdagli S, et al. ESCMID* guideline for the diagnosis and management of *Candida* diseases 2012: adults with haematological malignancies and after haematopoietic stem cell transplantation (HCT). *Clin Microbiol Infect.* (2012). 18 Suppl 7: 53-67. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/1469-0691.12041>
29. de Bedout C, Ayabaca J, Vega R, Méndez M, Santiago AR, Pabón ML, et al. Evaluación de la susceptibilidad al fluconazol de especies de *Candida* con el método de difusión en disco. *Biomédica.* (2003). 23: 31-7.
30. Silva V, Díaz MC, Febre N y Chilean Invasive Fungal Infections G. Invasive fungal infections in Chile: a multicenter study of fungal prevalence and susceptibility during a 1-year period. *Med Mycol.* (2004). 42: 333-9.
31. Colombo AL, Nucci M, Park BJ, Nouer SA, Arthington-Skaggs B, da Matta DA, et al. Epidemiology of candidemia in Brazil: a nationwide sentinel surveillance of candidemia in eleven medical centers. *J Clin Microbiol.* (2006). 44: 2816-23. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1128/JCM.00773-06>
32. Dolande Franco ME, Reviakina V, Panizo MM, Macero C, Moreno X, Calvo A, et al. Distribución y susceptibilidad antifúngica de aislamientos clínicos de *Candida* de 6 centros de salud en el área metropolitana de Caracas (años 2003- 2005). *Rev Iberoam Micol.* (2008). 25: 17-21.
33. Doi AM, Pignatari AC, Edmond MB, Marra AR, Camargo LF, Siqueira RA,



- et al. Epidemiology and Microbiologic Characterization of Nosocomial Candidemia from a Brazilian National Surveillance Program. *PLoS One* (2016). 11: e0146909. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0146909>
34. Pfaller MA, Castanheira M, Messer SA, Moet GJ y Jones RN. Variation in *Candida* spp. distribution and antifungal resistance rates among bloodstream infection isolates by patient age: report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (2008-2009). *Diagn Microbiol Infect Dis*. (2010). 68: 278-83. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2010.06.015>
 35. Rodríguez AZ, Gómez C de B, Restrepo CA, Parra HH, Arteaga MA, Moreno AR, et al. Susceptibilidad al fluconazol y al voriconazol de especies de *Candida* aisladas de pacientes en unidades de cuidado intensivo en Medellín, Colombia (2001- 2007). *Rev Iberoam Micol*. (2010). 27: 125-9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.riam.2010.04.001>
 36. Cortés JA, Reyes P, Gómez CH, Cuervo SI, Rivas P, Casas CA, et al. Clinical and epidemiological characteristics and risk factors for mortality in patients with candidemia in hospitals from Bogotá, Colombia. *Braz J Infect Dis*. (2014). 18: 631-7. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bjid.2014.06.009>
 37. Maldonado NA, Cano LE, De Bedout C, Arbeláez CA, Roncancio G, Tabares AM, et al. Association of clinical and demographic factors in invasive candidiasis caused by fluconazole-resistant *Candida* species: a study in 15 hospitals, Medellín, Colombia 2010-2011. *Diagn Microbiol Infect Dis*. (2014). 79: 280-6. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2014.02.003>
 38. Santos ER, Dal Forno CF, Hernández MG, Kubica TF, Venturini TP, Chasot F, et al. Susceptibility of *Candida* spp. isolated from blood cultures as evaluated using the M27-A3 and new M27-S4 approved breakpoints. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. (2014). 56: 477-82.
 39. Nucci M, Nouér SA, Esteves P, Guimaraes T, Breda G, de Miranda BG, Queiroz Telles F, Colombo AL. Discontinuation of empirical antifungal therapy in ICU patients using 1,3- β -d- glucan. *J Antimicrob Chemother*. (2016) Sep; 71 (9): 2628-33. doi: 10.1093/jac/dkw188.
 40. Bruyère R, Quenot JP, Prin S, Dalle F, Vigneron C, Aho S, Leon C, Charles PE. Empirical antifungal therapy with an echinocandin in critically-ill patients: prospective evaluation of a pragmatic *Candida* score-based strategy in one medical ICU. *BMC Infect Dis*. (2014) Jul 11; 14: 385. doi: 10.1186/1471-2334-14-385.
 41. Satoh K, Makimura K, Hasumi Y, Nishiyama Y, Uchida K, Yamaguchi H. *Candida auris* sp. nov., a novel ascomycetous yeast isolated from the external ear canal of an inpatient in a Japanese hospital. *Microbiol Immunol*. 2009 Jan;53(1):41-4. doi: 10.1111/j.1348-0421.2008.00083.x. Erratum in: *Microbiol Immunol*. 2018 Mar;62(3):205. PubMed PMID: 19161556.



42. Lee WG, Shin JH, Uh Y, et al. First Three Reported Cases of Nosocomial Fungemia Caused by *Candida auris*. Journal of Clinical Microbiology. 2011;49(9):3139-3142. doi:10.1128/JCM.00319-11.
43. Global Emergence of Invasive Infections Caused by the Multidrug-Resistant Yeast *Candida auris*. Clinical Alert to U.S. Healthcare Facilities. Centers for Disease Control and Prevention, 2016. Disponible en <https://www.cdc.gov/fungal/diseases/candidiasis/candida-auris-alert.html>
44. Calvo B, Melo AS, Perozo-Mena A, Hernandez M, Francisco EC, Hagen F, et al. First report of *Candida auris* in America: Clinical and microbiological aspects of 18 episodes of candidemia. J Infect. 2016; 73:369–74. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2016.07.008> PMID: 27452195 ?
45. Morales-López SE, Parra-Giraldo CM, Ceballos-Garzón A, Martínez HP, Rodríguez GJ, Álvarez- Moreno CA, et al. Invasive infections with multidrug-resistant yeast *Candida auris*, Colombia. Emerg Infect Dis. 2017; 23:162–4. <https://doi.org/10.3201/eid2301.161497> PMID: 27983941
46. Araúz AB, Caceres DH, Santiago E, Armstrong P, Arosemena S, Ramos C, Espinosa-Bode A, Borace J, Hayer L, Cedeño I, Jackson BR, Sosa N, Berkow EL, Lockhart SR, Rodríguez-French A, Chiller T. Isolation of *Candida auris* from 9 patients in Central America: Importance of accurate diagnosis and susceptibility testing. Mycoses. 2018 Jan;61(1):44-47. doi: 10.1111/myc.12709. Epub 2017 Oct 16. PubMed PMID: 28945325.
47. Escudón P, Cáceres DH, Espinosa-Bode A, et al. Notes from the Field: Surveillance for *Candida auris* -Colombia, September 2016-May 2017. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2018;67:459–460. DOI: <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm6715a6>. <https://www.cdc.gov/fungal/candida-auris/index.html>
48. Chowdhary A, Sharma C, Meis JF (2017) *Candida auris*: A rapidly emerging cause of hospital-acquired multidrug-resistant fungal infections globally. PLoS Pathog 13(5): e1006290. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1006290>
49. Lockhart, S., et al. Clinical Infectious Dis, 2016, Oct 20. Guidance for the laboratory investigation, management and infection prevention and control for cases of *Candida auris*. Public Health England, 2016 (consultado 2017 Jul 7). Disponible en https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/534174/Guidance_Candida_auris.pdf
50. Larkin E, Hager C, Chandra J, Mukherjee PK, Retuerto M, Salem I, et al. The emerging *Candida auris*: characterization of growth phenotype, virulence factors, antifungal activity, and effect of SCY-078, a novel glucan synthesis inhibitor, on growth morphology and biofilm formation. Antimicrob Agents Chemother. 2017; 61: e02396–16. <https://doi.org/10.1128/AAC.02396-16> PMID: 28223375





Capítulo 04

Mucormicosis

Luis Thompson

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

Fernando Riera

Sanatorio Allende, Hospital Córdoba,
Universidad Nacional de Córdoba, Córdoba, Argentina

Iris Nora Tiraboschi

Médica Infectóloga Hospital de Clínicas J

I. Introducción

Mucormicosis es una micosis que produce diferentes síndromes en humanos, afecta generalmente individuos inmunocomprometidos y diabéticos.¹ Las formas más comunes son la forma rino-orbital y la pulmonar.

Existe controversia en cuanto a la terminología utilizada para referirse a las infecciones producidas por este grupo de hongos, mucormicosis vs zigomicosis. Basado en estudios moleculares el termino correcto es mucormicosis.²

II. Epidemiología

Es difícil estimar la frecuencia de esta infección, se estima que en el mundo anualmente se presenta más de 10000 casos, con una mortalidad que oscila entre el 20% y el 80%.

Existen tres estudios poblacionales de mucormicosis en Estados Unidos, Francia e India. En Estados Unidos de 2 casos por millón, Francia de 0,6 por millón e India 13 cada por 100000. La explicación de la alta frecuencia en India se debe a la elevada tasa de diabetes no controlada.⁴

En una revisión de 929 casos las enfermedades subyacentes observadas fueron, diabetes (36%), malignidades (17%), trasplantes de órganos sólidos (7%), tratamiento con desferoxamian (6%), fármacos endovenosos (5%), y trasplante de órganos hematopoyéticos (5%).⁶ La mortalidad global en este estudio fue de 54%.⁶ En los últimos años, se ha descrito la profilaxis con voriconazol como un factor de riesgo en pacientes con cáncer.^{14,15}



En pacientes oncohematológicos y con trasplante de células hematopoyéticas, mucormicosis es la tercera micosis invasora en orden de importancia, después de la candidiasis y la aspergilosis, En Brasil es la cuarta micosis invasora más importante, precedida por *Fusarium*.

Mucormicosis también produce brotes relacionados a desastres naturales y también relacionados al cuidado de salud.^{7,8}

La frecuencia se ha incrementado durante décadas en concordancia con la epidemia de diabetes, el aumento de trasplantes y de los pacientes inmunocomprometidos.⁹⁻¹¹

En Argentina entre los años Del 2005 al 2017 se identificaron 40 casos de mucormicosis post reparación artroscópica de ligamento cruzado anterior en pacientes inmunocompetentes en 12 jurisdicciones del país.^{12,13}

La forma clínica de la enfermedad también tiene relación a los factores de riesgo. Tabla 1

Tabla 1: Relación entre el factor de Riesgo y la Presentación Clínica

Factor de Riesgo	Presentación Clínica más frecuente
Cetoacidosis Diabética	Rinocerebral
Neutropenia	Pulmonar y diseminada
Corticoesteroides	Pulmonar, diseminada o rinocerebral
Deferoxamina	Diseminada
Desnutrición	Gastrointestinal
Trauma, Sitio de inserción del catéter, maceración de piel, sitio quirúrgico	Cutánea /subcutánea / Órgano Espacio

Adaptado de: Roden MM, ZaoutisTE, Buchanan WL, et al. Epidemiology and outcome of zygomycosis: a review of 929 reported cases. Clin Infect Dis 2005;41(5):634–53.

III. Fisiopatología

Las alteraciones fisiopatológicas que predisponen a la mucormicosis son la disfunción de los neutrófilos, disminución de la fagocitosis macrófaga, acidosis, hiperglucemia y elevación de hierro libre (factor de crecimiento para el hongo). Una vez en los tejidos, el hongo produce angio-invasión, trombosis e infarto de los tejidos circundantes.

En cuanto al rol del hierro en la mucormicosis, se sabe que para el crecimiento de *Rhizopus* spp requiere hierro para su crecimiento y que este tiene un rol importante en su patogenicidad. Por ejemplo en los pacientes con cetoacidosis diabética, existe evidencia de que los niveles de hierro sérico disponible son mayores debido a la liberación del metal de las proteínas de unión.⁵



IV. Formas clínicas

Dentro de las manifestaciones clínicas más importantes se incluyen:

1. Mucormicosis rinocraneofacial

Términos relacionados: rinocerebral, rinosinusal, rinosinocerebral, rinoórbito-cerebral.

Es la forma clínica más frecuente. La infección se inicia con la inhalación de esporas que se localizan a nivel nasal y paranasal de huéspedes susceptibles. El 70% de estos pacientes tienen diagnóstico de diabetes mellitus, la mayoría con cetoacidosis.¹⁶ Los síntomas son fiebre, congestión nasal, rinorrea purulenta, cefalea y dolor sinusal. Progresivamente compromete los diferentes senos paranasales y estructuras vecinas, tales como paladar, órbita y cerebro. En general evoluciona rápidamente, aunque ocasionalmente se presentan cuadros de evolución lenta. El compromiso rinosinusal se expresa a través de la necrosis tisular, 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, resultado de la invasión vascular de los tejidos que produce necrosis de la mucosa nasal o palatina. El compromiso de la órbita se manifiesta por edema periorbitario, proptosis y pérdida de la visión.¹⁷

Desde el etmoides, la infección se extiende al lóbulo frontal, lo que produce obnubilación. La invasión desde los senos esfenoidales puede producir parálisis de nervios craneanos, trombosis de los senos cavernosos y compromiso de la arteria carótida.¹⁶

En pacientes con neoplasias oncohematológicas con neutropenia, puede diseminarse la infección.^{6,14}

2. Mucormicosis pulmonar

Es una infección rápidamente progresiva, provocada por la inhalación de esporas que llegan a los bronquiolos y alvéolos, produciendo neumonía con infartos y necrosis. La infección puede comprometer estructuras vecinas, como el mediastino y el corazón, y también 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.⁶

3. Mucormicosis gastrointestinal

Poco frecuente, se produce por ingesta de esporas de hongos. Una revisión de 87 casos de mucormicosis gastrointestinal, observó que el órgano más afectado es el estómago (58%), seguido del colon (32%) y raramente afectado intestino delgado. Esta forma clínica afecta a diabéticos, individuos que usan corticoesteroides y niños prematuros o desnutridos.¹⁸⁻²⁰ Clínicamente se



presenta con dolor abdominal y hematemesis. Las lesiones necrotizantes del intestino pueden producir perforación y peritonitis.¹⁸

4. Mucormicosis cutánea

Esta forma clínica es el resultado de la inoculación de esporas en la dermis. La mucormicosis cutánea, por lo general, se asocia a traumas o heridas. La puerta de entrada puede parecer insignificante (como zona de inserción de catéter endovenoso, sitio de inyección de insulina, uso de cinta adhesiva o sondas nasales o nasogástricas); se puede asociar a heridas traumáticas, apósitos, esquirlas, quemaduras o incisiones quirúrgicas.²¹ Afecta la piel aunque la diseminación o el compromiso de tejidos profundos son complicaciones poco frecuentes en pacientes con mucormicosis cutánea. Clínicamente se presenta como lesión única, dolorosa, con una zona indurada que evoluciona a la necrosis.²²

5. Enfermedad diseminada

Esta forma afecta principalmente a individuos con enfermedades oncohematológicas y ocasionalmente grandes quemados. Cualquier órgano puede ser afectado. Los más frecuentes son piel, pulmón y senos paranasales.⁶

6. Otras formas clínicas reportadas

Compromiso renal, compromiso aislado del sistema nervioso central, endocarditis infecciosa, miocarditis, meningitis, endoftalmitis, cistitis, peritonitis, osteomielitis, artritis, entre otras.^{6,23}

V. Diagnóstico

El diagnóstico de esta patología requiere de una actitud proactiva del equipo de salud. Hay que pensar en la posibilidad de la enfermedad y realizar todos los procedimientos necesarios para arribar al diagnóstico. Esto significa que cuando el otorrinolaringólogo, el clínico, el hematólogo, el dermatólogo, el cirujano o el infectólogo tienen la sospecha clínica, se debe consensuar la mejor metodología para que el microbiólogo pueda hacer el diagnóstico.^{9,26} En la actualidad no existen biomarcadores específicos para identificar mucormicosis. Beta D glucano y galactomanano no son útiles para detectar esta infección.

Diagnóstico radiológico

La radiología es el método complementario muy importante que permite establecer la sospecha precoz, permite evidenciar la afección orgánica (pulmón, senos paranasales, hueso) y determinar la extensión. En los pacientes neutropénicos, la tomografía computarizada de alta resolución es un método importante para el diagnóstico temprano de las lesiones pulmonares. Un signo



característico es el halo reverso o invertido, que se presenta en más del 90% de los casos en estadios tempranos, y que desaparece posteriormente alrededor de los 15 días.²⁶ La imagen radiológica posee un área de opacidad central en vidrio esmerilado, rodeada por una zona de consolidación con forma de semiluna, que abarca más de tres cuartas partes de un círculo o forma un anillo completo. La opacidad central corresponde a la inflamación de los septos alveolares y detritus celulares y, la consolidación periférica, a la neumonía organizada dentro de los conductos alveolares.

Diagnóstico micológico

La muestra clínica dependerá de la forma clínica:

- Rinocraneofacial, moco nasal, lesión necrótica de paladar, costra necrótica de la mucosa nasal.
- Cutánea la escarificación de la lesión necrótica o la biopsia de piel.
- El lavado bronquioalveolar (BAL) o punción dirigida por ecografía de una lesión hepática. Se recomienda que el microbiólogo se encuentre en el mismo ámbito en el que se realiza el procedimiento, ya que el material puede ser tan escaso que podría deteriorarse en el traslado. La observación de una única gota de un material de punción puede ser lo que permita el diagnóstico.

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

Se observarán filamentos anfractuados, de 5-15 μm de ancho, con áreas dilatadas y otras colapsadas, cenocíticos, aunque puede observarse algún tabique. Si se ven filamentos ramificados, la ramificación será en un ángulo de 90° y no en 45° como la visualizada en el género *Aspergillus*. Se requiere de un observador avezado para no confundir los filamentos de un hongo del orden mucorales con fibrina, pseudomicelios o en, el caso de material cerebral, con axones.

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

Se realizará la siembra en medios habituales sin cicloheximida: agar Sabouraud glucosado, agar Sabouraud miel, agar lactrimel, etc., y se incubará a 28° y 37°. Después de dos a tres días de incubación, se observará el crecimiento de un hongo inicialmente blanco que llena rápidamente la placa o el tubo de cultivo. La disociación con lactofenol permitirá la identificación de la pertenencia a los mucorales. El arribo al género y la especie requerirá de mayor tiempo y, en muchas oportunidades, la derivación de la cepa a un centro micológico de referencia para su identificación final. La identificación requerirá de la observación de filamentos cenocíticos, y se relacionará con la presencia de esporangios y las características de cada especie: rizoides, apófisis, columelas, esporangiolos,



etc.² Podrá ser identificado como *Rhizopus*, *Rhizomucor*, *Mucor*, *Lichtheimia* (*Absidia*), *Cunninghamella*, *Mortierella*, *Sincephlastrum*, *Apophysomyces*, etc. Es importante que el diagnóstico inicial permita presumir que el aislamiento corresponde a un *Rhizopus* por la presencia de rizoides en oposición al esporóforo que lleva el esporangio, ya que este es el más frecuentemente reportado y puede ser resistente al posaconazol. Si se trata de un *Mucor*, que no presenta rizoides y es el segundo en frecuencia, se lo reporta como sensible al posaconazol. La presencia de esporangiolos (esporos individualmente contenidos dentro de una vesícula) podría corresponder a *Cunninghamella*, resistente a la anfotericina B, o a la presencia de un esporóforo largo que finaliza con una dilatación semejante a una copa de champagne alargada y que permite la presunción de un *Apophysomyces* más vinculado a las mucormicosis por inoculación de los países tropicales como India o México. Más de 50% de los cultivos son negativos.²⁵

Anatomía patológica

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

Diagnóstico molecular

Se están desarrollando nuevas pruebas de PCR (*Polymerase chain reaction*), con foco en los mucorales más relevantes clínicamente en suero y en BAL, con resultados promisorios para el diagnóstico temprano de mucorales.²⁸

La PCR cuantitativa podría permitir el diagnóstico precoz de los pacientes con sospecha de mucormicosis, mediante la detección en suero de la fracción ribosomal de ADNr 18S de las especies de *Mucor/Rhizopus*, *Lichtheimia* y *Rhizomucor*.²⁹

En los cultivos por secuenciación de los ITS del RNA ribosomal, se puede arribar rápidamente a la identificación de la especie.³⁰ Es probable que en los próximos años esto se consiga aún más rápidamente por estudios con espectrometría de masa.^{31,32}

Cuando el cultivo no está disponible el diagnóstico puede ser realizado por secuenciación del material genético presente en la muestra.² Todas estas metodologías, de identificación molecular en los cultivos y, especialmente, de PCR cuantitativa en las muestras de tejido, tendrán un enorme valor, acelerarán los tiempos diagnósticos y darán especificidad al diagnóstico, no están disponibles comercialmente para el diagnóstico asistencial de rutina.³³

VI. Tratamiento

El tratamiento de la mucormicosis debe ser realizado en un centro de nivel ter-



ciario y el abordaje debe ser multimodal: Tratamiento antifúngicos específico, cirugía agresiva, y terapia adyuvante (Tabla 2).^{35,36,37,38}

1. Antifúngicos

Anfotericina B en formulaciones Lipídicas. Es el fármaco de elección en el tratamiento de la mucormicosis. Anfotericina B liposomal es mejor tolerada, permite mayores dosis, y está indicada cuando hay compromiso del sistema nervioso central. Anfotericina complejo lipídico también es una buena alternativa a la anterior. La dosis sugerida de 5 mg/kg de peso día. Si no se dispone de formulación de anfotericina B lipídica, hasta obtenerla se deberá utilizar anfotericina deoxicolato: la dosis recomendada es de hasta 1,5 mg/kg/día.^{15,30,31,35,37}

Isavuconazol (ISV):

Este nuevo triazol fue aprobado para el tratamiento de la mucormicosis en marzo de 2015.³⁵ La aprobación de este medicamento se basó en un ensayo no comparativo, de un solo brazo, abierto, emparejado, de casos y controles (VITAL). En el estudio se incluyeron 149 pacientes,³⁷ con mucormicosis probada (86%) o probable (14%). Veintiún pacientes recibieron tratamiento primario con ISZ, 11 pacientes recibieron terapia de rescate con ISZ y 5 lo recibieron porque fueron intolerantes a otros antimicóticos. Los controles se obtuvieron del registro Fungiscope y fueron tratados con anfotericina (67% liposomal, 12% de complejo lipídico, 21% de desoxicolato). Los pacientes tratados con isavuconazol y anfotericina tuvieron una mortalidad por todas las causas ponderada en el día 42 similar al 33% y al 41%, respectivamente. Los pacientes recibieron ISZ durante una mediana de 84 días en comparación con 18 días para la anfotericina, lo que sugiere una mejor tolerancia en la rama de ISZ.³⁹ ISV tiene una excelente biodisponibilidad oral, está disponible en formulación intravenosa, que no contiene el agente solubilizante nefrotóxico ciclodextrina. El cambio entre las formas oral e IV no requiere un ajuste de la dosis, tiene interacciones mínimas CYP3A4, reduciendo o eliminando la necesidad de monitoreo sérico.

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

Posaconazol

Aprobado en el año 2014, ha demostrado ser efectivo en la profilaxis de infecciones invasoras por hongos filamentosos (aspergilosis y mucormicosis).⁴¹ Los comprimidos de liberación prolongada son la formulación recomendada ya que no tienen los problemas de absorción presentes en las suspensión oral.³⁵ La formulación intravenosa usa como solvente a la ciclodextrina que es nefrotóxico por lo que se debe tener precaución en los pacientes con insuficiencia renal. La monitorización terapéutica de fármacos debe considerarse en pacientes que usan fármacos inhibidores CYP450.⁴⁴



Una revisión de 96 pacientes con mucormicosis tratados con posaconazol, observó respuesta completa en 62 (64,6%) pacientes, respuesta parcial en 7 (7,3%) pacientes y la estabilización de la enfermedad en 1 (1%) paciente, la mortalidad global fue de 24 %.⁴²

Combinación de Antifúngicos:

En la actualidad es tema de controversia. Estudios *in vivo* demuestran que las equinocandinas tienen actividad moderada frente a mucorales y que existiría potenciación cuando se combina con formulaciones lipídicas de Anfotericina. Un estudio reciente en de 106 pacientes hematológicos con mucormicosis no observó impacto en la sobrevida.⁴³

A pesar de la falta de evidencia sólida, en los pacientes severamente inmunocomprometidos es una práctica frecuente basada en el efecto sinérgico y amplitud de cobertura.⁴⁴

2. Manejo quirúrgico

La resección quirúrgica de los tejidos necróticos es central en el tratamiento de la mucormicosis. El abordaje endoscópico se prefiere a la cirugía abierta en pacientes con enfermedad temprana y limitada con comorbilidades médicas significativas. La cirugía abierta se prefiere para enfermedad extensa e incluyen maxilectomía, resección craneofacial, etc. Los procedimientos deben repetirse las veces que sean necesarias.

Un estudio retrospectivo que analizó 30 casos propios y 225 de la literatura observó que la mortalidad de los pacientes tratados quirúrgicamente fue 11% frente al 68% de los tratados solo medicamento ($p=0,0004$).⁴⁷

Otra serie de 22 casos de mucormicosis rino-orbito-cerebral, el control quirúrgico disminuyó la mortalidad al día 90 a 0 frente a 75% del grupo de pacientes tratado solamente en forma médica ($p<0,001$).⁴⁸

3. Terapias adyuvantes

Revertir la inmunosupresión es otro pilar importante en el tratamiento:

- Pacientes Oncohematológicos, realizar esfuerzos para revertir la neutropenia con factores estimulantes de colonias y en casos seleccionados transfusión de glóbulos blancos.
- Control glucémico y de la acidosis agresivamente en pacientes diabéticos.
- En individuos con inmunosupresión relacionada a corticoesteroides (enfermedades autoinmunes y trasplantes de órganos sólidos) considerar formas de inmunosupresión alternativa.

Otra medicación a que pueden tener rol en el tratamiento de la mucormicosis son:

- Los quelantes del hierro actuarían reduciendo el hierro disponible y consecuentemente inhibiendo el crecimiento de los hongos. Deferasirox, no ha demostrado utilidad en pacientes oncohematológicas y

con cáncer, pero parecería ser de utilidad en pacientes diabéticos con cetoacidosis donde el pH bajo aumenta los niveles de hierro no unido a tejidos promoviendo el crecimiento del hongo en los tejidos.⁵⁰

- El Oxígeno hiperbárico, actuaría mejorando la función de los neutrófilos, inhibiendo el crecimiento de los hongos y mejorando la cicatrización de las heridas. Se ha propuesto como complemento del tratamiento quirúrgico y antifúngico para la mucormicosis, particularmente en pacientes diabéticos con sinusitis, o en la mucormicosis cutánea, pero no hay estudios controlados que avalen su eficacia.

Dada la evidencia limitada, el beneficio relativo de las estrategias complementarias debe equilibrarse con el costo y el potencial de daño, en una base individual del paciente.

Tabla 2. Estrategia para el tratamiento Mucormicosis

Manejo Multimodal	Antifúngicos, Cirugía y Estabilización de las condiciones subyacentes.
Fase de Inducción Duración aproximada 3 semanas	Anfotericina Liposomal (Ambisome): 5 mg/kg (mejor tolerada y preferida cuando hay compromiso de sistema nervioso central. Anfotericina B complejo Lipídico (Albect): 5mg/kg Anfotericina deoxicolato (no recomendada): 1,5 mg/kg Isavuconazol: En Pacientes que no toleran Anfotericina B liposomal. Dosis de carga de 372 mg c 8 h por 6 dosis (IV/VO); continuando con dosis IV/oral; seguidos de 372 mg (IV/VO) diariamente.
Fase de Consolidación y de Profilaxis secundaria Evaluación de la respuesta clínica y radiológica al tratamiento	Isavuconazol: Dosis de carga de 372 mg c 8 h por 6 dosis (IV/VO); continuando con dosis IV/oral; seguidos de 372 mg (IV/VO) diariamente. Posaconazol en tabletas, 300 mg/d. Logrando niveles en sangre >1 mcg/mL.
Fase de Rescate No hay respuesta clínica y radiológica o progresión de la enfermedad	Considerar aumentar la dosis de Anfotericina B liposomal a 10 mg/kg/día. Considerar GM-CSF (250 µg/m2/día) Considerar INF- (50 µg/m2) 3 por semana Considerar transfusiones de Globulos Blancos. Considerar deferasirox si hay sobrecarga de hierro.

Adaptado de: Sipsas, N., Gamaletsou, M., Anastasopoulou, A., & Kontoyiannis, D. (2018). Therapy of Mucormycosis. *Journal Of Fungi*, 4(3), 90. doi: 10.3390/jof4030090
 Tissot, F.; Agrawal, S.; Pagano, L.; Petrikkos, G.; Groll, A.H.; Skiada, A.; Lass-Flörl, C.; Calandra, T.; Viscoly, C.; Herbrecht, R. ECIL-6 guidelines for the treatment of invasive candidiasis, aspergillosis and mucormycosis in leukemia and hematopoietic stem cell transplant patients. *Haematologica* 2017, 102, 433–444.



Bibliografía

1. Kauffman CA, Malani AN. Zygomycosis: an emerging fungal infection with new options for management. *Curr Infect Dis Rep* 2007; 9:435.
2. Kwon-Chung KJ. Taxonomy of fungi causing mucormycosis and entomophthoromycosis (zygomycosis) and nomenclature of the disease: molecular mycologic perspectives. *Clin Infect Dis* 2012; 54 Suppl 1:S8.
3. Brown, G., Denning, D., Gow, N., Levitz, S., Netea, M., & White, T. (2012). Hidden Killers: Human Fungal Infections. *Science Translational Medicine*, 4(165), 165rv13-165rv13. doi: 10.1126/scitranslmed.3004404
4. Extraído de: <https://www.gaffi.org/wp-content/uploads/How-Common-are-Fungal-Diseases-v12.2.pdf>
5. Spellberg B, Edwards J Jr, Ibrahim A. Novel perspectives on mucormycosis: pathophysiology, presentation, and management. *Clin Microbiol Rev.* (2005). 18: 556-69.
6. 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.
7. Neblett Fanfair R, Benedict K, Bos J, et al. Necrotizing cutaneous mucormycosis after a tornado in Joplin, Missouri, in 2011. *N Engl J Med.* (2012). 367: 2214-25.
8. Antoniadou A. Outbreaks of zygomycosis in hospitals. *Clin Microbiol Infect.* (2009). 15 Suppl 5: S559.
9. Tiraboschi I, Bravo M, Fernández N. Mucormicosis. Una micosis emergente. *Medicina. Buenos Aires.* (2012). 72: 23-27.
10. Riera F, Marangoni L, Allende BL, Allende C, Minoldo E, Martinato C, Paoletti O, Bergallo C. Mucormycosis. Clinical Cases and Update. *Revista de la Facultad de Ciencias Médicas* 2014; 71(4):192-198
11. Tobon AM, Arango M, Fernández D, Restrepo A. Mucormycosis (zygomycosis) in a heart-kidney transplant recipient: recovery after posaconazole therapy. *Clin Infect Dis* (2003). 36: 1488-1491
12. Dignani, M., Santander, J., Refojo N., Abrantes R. Hevia A., Clara L., Sánchez, M., Davel G, Chiller T, Almada G, Robilotti S, Mosso N, Stamboulián D. Osteomielitis por Mucorales (OMM) Asociada a Artroscopia de Reparación de Ligamento Cruzado Anterior: Investigación Epidemiológica y Recomendaciones para su Prevención. *Artroscopia, Vol 25, N° 3: 92-99/2018.*
13. Makino A, Carbó L, Muscolo L. Osteomielitis micótica luego de la reconstrucción del LCA. *Revista Argentina de Artroscopia.* (2008). 15 (1): 41.
14. 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.
15. Siwek GT, Dodgson KJ, Magalhaes-Silverman M, et al. Invasive zygomycosis



- sis in haematopoietic stem cell transplant recipients receiving voriconazole prophylaxis. *Clin Infect Dis.* (2004). 39: 584-7.
16. Mc Nulty JS. Rhinocerebral mucormycosis: predisposing factors. *Laryngoscope.* (1982). 92: 1140.
 17. 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.
 18. Ismail MH, Hodgkinson 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-Crotchet P, Reed RL, et al. Mucormycosis in trauma patient. *J Trauma.* (1992). 32: 12.
 23. 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.
 24. Kwon-Chung K. Taxonomy of Fungy Causing Mucormycosis and Entomophthoramyosis (zygomycosis) and Nomenclatura of the Disease: Molecular Mycology Perspectives. *Clin Infect Dis.* (2012). 54 Suppl. 1: S8-15. ?
 25. Millon L, Herbrecht R, Grenouillet F et al. Early diagnosis and monitoring of mucormycosis by detection of circulating DNA in serum: retrospective analysis of 44 cases collected through the French Surveillance Network of Invasive Fungal Infections (RESSIF). *Clin Microbiol Infect.* (2015).
 26. Hisham Wahba, Mylene T. Truong, Xiudong Lei, Dimitrios P. Kontoyiannis, Edith M. Marom; Reversed Halo Sign in Invasive Pulmonary Fungal Infections, *Clinical Infectious Diseases*, Volume 46, Issue 11, 1 June 2008, Pages 1733–1737, <https://doi.org/10.1086/587991>
 27. Frédéric Lamothe, Thierry Calandra; Early diagnosis of invasive mould infections and disease, *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, Volume 72, Issue suppl_1, 1 March 2017, Pages i19–i28, <https://doi.org/10.1093/jac/dkx030>
 28. Millon L, Herbrecht R, Grenouillet F et al. Early diagnosis and monitoring of mucormycosis by detection of circulating DNA in serum: retrospective analysis of 44 cases collected through the French Surveillance Network of Invasive Fungal Infections (RESSIF). *Clin Microbiol Infect* 2016; 22: 810.e1–e8.
 29. Walsh T, Gameletsou M, McGinnis M, Haydenn R, Kontoyiannis D. Early



- Clinical and Laboratory Diagnosis of Invasive Pulmonary, Extrapulmonary and Disseminated Mucormycosis (zygomycosis). *Clin Infect Dis.* (2012). 54 Suppl. 1: S55-60.
30. 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.
 31. Bader O. MALDI-TOF-MS based species identification and typing approaches in medical mycology. *Proteomics.* (2013); 13(5): 288-99.
 32. Schrodler W, Haydel T, Schwartze V, Hoffmann K, Grosse-Herrenthey A, Walther G, et al. Direct analysis and identification of pathogenic *Lichtheimia* species by matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight analyzer-mediated mass spectrometry. *J Clin Microbiol.* (2012); 50 (2): 419-27.
 33. Buitrago M, Aguado J, Ballén A, Bernal-Martínez L, Prieto M, García-Reyne A, et al. Efficacy of DNA amplification in tissue biopsy to improve the detection of invasive fungal disease. *Clin Microbiol Infect.* (2013). 19 (6): E271-7.
 34. Kontoyiannis DP, Lewis RE. How I treat mucormycosis. *Blood.* (2011). 118: 1216.
 35. Riley TT; Muzny CA; Swiatlo E; Legendre DP. Breaking the Mold: A Review of Mucormycosis and Current Pharmacological Treatment Options. *Ann Pharmacother.* 2016; 50(9):747-57 (ISSN: 1542-6270)
 36. Sipsas NV, Gamaletsou MN, Anastasopoulou A, Kontoyiannis DP. Therapy of Mucormycosis. *J Fungi (Basel).* 2018 Jul 31;4(3). pii: E90. doi: 10.3390/jof4030090.
 37. Tissot, F.; Agrawal, S.; Pagano, L.; Petrikos, G.; Groll, A.H.; Skiada, A.; Lass-Flörl, C.; Calandra, T.; Viscoly, C.; Herbrecht, R. ECIL-6 guidelines for the treatment of invasive candidiasis, aspergillosis and mucormycosis in leukemia and hematopoietic stem cell transplant patients. *Haematologica* 2017, 102, 433–444.
 38. Cornely, O.A.; Arikian-Akdagli, S.; Dannaoui, E.; Groll, A.H.; Lagrou, K.; Chakrabarti, A.; Lanternier, F.; Pagano, L.; Skiada, A.; Akova, M.; et al. ESCMID and ECMM joint clinical guidelines for the diagnosis and management of mucormycosis 2013. *Clin. Microbiol. Infect.* 2014, 20, 5–26.
 39. Marty, Francisco M et al. Isavuconazole treatment for mucormycosis: a single-arm open-label trial and case-control analysis. *The Lancet Infectious Diseases*, 16(7)828–837
 40. Natesan SK; Chandrasekar PH. Isavuconazole for the treatment of invasive aspergillosis and mucormycosis: current evidence, safety, efficacy, and clinical recommendations. *Infect Drug Resist.* 2016; 9:291-300
 41. Cornely OA; Ullmann AJ. Numbers Needed to Treat with Posaconazole Prophylaxis to Prevent Invasive Fungal Infection and Death, *Clinical Infectious Diseases*, Volume 46, Issue 10, 15 May 2008, Pages 1626–1627, <https://doi.org/10.1086/587177>



42. Vehreschild, J., Birtel, A., Vehreschild, M., Liss, B., Farowski, F., & Kochanek, M. et al. (2012). Mucormycosis treated with posaconazole: review of 96 case reports. *Critical Reviews In Microbiology*, 39(3), 310-324. doi: 10.3109/1040841x.2012.711741
43. Kyvernitakis A, Torres HA, Jiang Y, Chamilos G, Lewis RE, Kontoyiannis DP. Initial use of combination treatment does not impact survival of 106 patients with haematologic malignancies and mucormycosis: a propensity score analysis. *Clin Microbiol Infect*. 2016 Sep;22(9):811.e1-811.e8. doi:10.1016/j.cmi.2016.03.029. Epub 2016 Apr 13.
44. Spellberg, B.; Ibrahim, A.; Røilides, E.; Lewis, R.E.; Lortholary, O.; Petrikkos, G.; Kontoyiannis, D.P.; Walsh, T.J. Combination therapy for mucormycosis: Why, what, and how? *Clin. Infect. Dis.* 2012, 54 (Suppl. 1), S73–S78.
45. Jenks, J. D., Salzer, H. J., Prattes, J., Krause, R., Buchheidt, D., & Hoernig, M. (2018). Spotlight on isavuconazole in the treatment of invasive aspergillosis and mucormycosis: design, development, and place in therapy. *Drug design, development and therapy*, 12, 1033-1044. doi:10.2147/DDDT.S145545
46. Ashkenazi-Hoffnung, L., Bilavsky, E., Avitzur, Y., & Amir, J. (2010). Successful Treatment of Cutaneous Zygomycosis With Intravenous Amphotericin B Followed by Oral Posaconazole in a Multivisceral Transplant Recipient. *Transplantation*, 90(10), 1133-1135. doi: 10.1097/tp.0b013e3181f86916
47. Tedder M, Spratt JA, Anstadt MP, Hegde SS, Tedder SD, Lowe JE. Pulmonary mucormycosis: results of medical and surgical therapy. *Ann Thorac Surg*. 1994 Apr; 57(4):1044-50. Review. PubMed PMID: 816651
48. Yoon, Y. K., Kim, M. J., Chung, Y. G., & Shin, I. Y. (2010). Successful treatment of a case with rhino-orbital-cerebral mucormycosis by the combination of neurosurgical intervention and the sequential use of amphotericin B and posaconazole. *Journal of Korean Neurosurgical Society*, 47(1), 74-7.
49. Vironneau P, Kania R, Morizot G, Elie C, Garcia-Hermoso D, Herman P, Lortholary O, Lanternier F; French Mycosis Study Group. Local control of rhino-orbital-cerebral mucormycosis dramatically impacts survival. *Clin Microbiol Infect*. 2014 May;20(5):O336-9. doi: 10.1111/1469-0691.12408. Epub 2013 Nov 6. PubMed PMID: 24118291.
50. Cornely, O.A.; Arikian-Akdagli, S.; Dannaoui, E.; Groll, A.H.; Lagrou, K.; Chakrabarti, A.; Lanternier, F.; Pagano, L.; Skiada, A.; Akova, M.; et al. ESCMID and ECMM joint clinical guidelines for the diagnosis and management of mucormycosis 2013. *Clin. Microbiol. Infect*. 2014; 20:5–26.
51. Spellberg, B.; Ibrahim, A.S.; Chin-Hong, P.V.; Kontoyiannis, D.P.; Morris, M.I.; Perfect, J.R.; Fredricks, D.; Brass, E.P. The deferasirox-ambisome therapy for mucormycosis (DEFEAT Mucor) study: A randomized, double-blinded, placebo-controlled trial. *J. Antimicrob. Chemother*. 2012, 67, 715–722.



52. John, B.V.; Chamilos, G.; Kontoyiannis, D.P. Hyperbaric oxygen as an adjunctive treatment for zygomycosis. *Clin. Microbiol. Infect.* 2005, 11, 515–517.



Capítulo 05

Fusariosis

Juan Pablo Caeiro

Médico Infectólogo Hospital Privado Universitario de Córdoba, Argentina

Javier Afeltra

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

Buenos Aires, Argentina

I. Introducción

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

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

La diversidad molecular de *Fusarium* es importante ya que la resistencia a drogas varía según el género.³

II. Fisiopatología y epidemiología

El género *Fusarium* produce enfermedad por: la producción de micotoxinas y tricotexenos que pueden suprimir la respuesta inmune adaptativa humoral y celular; la capacidad de unión a biomateriales como lentes de contacto y catéteres y por la aptitud que posee 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.^{4,6}

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

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



causales de queratitis fúngica.

En pacientes inmunocomprometidos, *Fusarium* produce enfermedad invasora diseminada y, después de *Aspergillus*, es el segundo hongo filamentoso productor de infección fúngica invasora.^{1,5,7}

Los principales factores de riesgo de infección son los siguientes: enfermedades oncohematológicas y sus tratamientos; trasplante de células progenitoras hematopoyéticas y de órganos sólidos; la neutropenia prolongada; el uso de altas dosis de esteroides; la enfermedad-injerto contra hospedero; la linfopenia; y el uso de inmunosupresores. La incidencia de esta afección diseminada varía según el grupo de riesgo.^{1,5,7}

III. Formas clínicas

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

1. *Queratitis*: produce daño en la córnea a partir de traumatismos locales o por implantación traumática a partir de lentes de contacto contaminadas.
2. *Endoftalmitis*: en general, se observa como evolución natural de una queratitis y, con menor frecuencia, luego de una intervención quirúrgica.
3. *Onicomycosis*: es causante de onicomycosis por hongos no dermatofíticos. Afecta principalmente las uñas de los pies, produciendo onicomycosis proximal subungueal, onicomycosis blanco superficial y onicomycosis distal subungueal. La onicomycosis por *Fusarium* constituye la puerta de entrada para la infección diseminada en inmunocomprometidos.
4. *Infección cutánea*: en pacientes inmunocompetentes, suele provocar lesiones únicas y localizadas, debidas a implantación traumática. Afecta a la piel, pero puede extenderse a planos profundos y hueso por contigüidad. Produce nódulos, úlceras, paniculitis y micetomas de granos blancos. En pacientes inmunocomprometidos, las lesiones son múltiples, pueden ser dolorosas y a veces de tipo ectima gangrenoso, y son consecuencia de la diseminación hematógena.
5. *Enfermedad diseminada*: ocurre en pacientes inmunocomprometidos, generalmente, con enfermedades oncohematológicas y, ocasionalmente, en grandes quemados. Cualquier órgano puede ser afectado, los más frecuentes son piel, pulmón y senos paranasales.
6. *Otras formas clínicas reportadas* son la peritonitis en pacientes con diálisis peritoneal, fungemia relacionada con catéteres, artritis, otitis y abscesos cerebrales.



IV. Métodos diagnósticos

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

Las muestras más frecuentemente utilizadas incluyen el raspado de las lesiones cutáneas y ungüeales, biopsias de piel y hemocultivos (AI). Se pueden utilizar también muestras obtenidas de lesiones cerradas, punción de senos paranasales, materiales respiratorios y lavado broncoalveolar. La posibilidad de obtención de estas muestras dependerá del estado clínico del paciente y de 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.^{1,2,8}

La observación de un micelio ramificado y tabicado en el examen microscópico directo, en fresco o con tinción de blanco calcoflúor en la histopatología, es similar a la de otras hialohifomicosis. Posteriormente, el cultivo permite la identificación del agente.^{1,2,8}

En pacientes inmunocomprometidos de alto riesgo, es fundamental descartar la presencia de onicomycosis 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.⁹

Para diagnóstico a nivel especies de *Fusarium* se sugiere la tipificación por secuenciamiento *multi-locus* (MLST). Una herramienta prometedora es la utilización del MALDI TOF MS para diagnóstico rápido y certero. Es una tecnología más económica y de más difusión.¹⁰

V. Tratamiento

Antifúngicos disponibles y dosis

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

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



Posaconazol: dosis de carga 300 mg cada 12 horas un día; luego 300 mg una vez al día. Tratamiento inicial recomendado.

Izavuconazol: podría tener un efecto beneficioso en personas con fusariosis. 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. Los fármacos más efectivos 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).⁸ El posaconazol es reservado para terapia de rescate (A-II).

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

Situaciones especiales

Queratitis

El tratamiento de la queratitis por *Fusarium* es dificultoso por la poca penetración de antimicóticos a la córnea y por la posible pérdida de la visión. El fármaco local más usado es natamicina, que se administra cada hora durante el día y cada dos horas por la noche. Algunos expertos recomiendan combinarlo con terapia sistémica. Probablemente una terapia multimodal sea lo más apropiado.¹³

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.¹³

Onicomycosis

La terapia de la onicomycosis por *Fusarium* es complicada por la escasa respuesta y por la asociación frecuente a enfermedad sistémica.⁵ Para pacientes inmunocomprometidos, se recomienda voriconazol por varios meses.

Infección cutánea

Cuando la infección cutánea es manifestación de enfermedad invasora, se debe tratar como infección diseminada.² Una serie de casos recientes sugiere que la terapia combinada de antifúngicos y desbridamiento puede ser necesaria.¹¹

Enfermedad diseminada

Un estudio reciente de 65 casos de fusariosis invasora utilizó voriconazol, po-



saconazol o formulaciones de anfotericina B como monoterapias y en combinaciones, con una supervivencia de 44%.¹¹ En el estudio más grande de fusariosis invasora, 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. La terapia inicial de fusariosis diseminada con voriconazol más anfotericina b lipídicas es recomendada hasta tener la sensibilidad del *Fusarium*.¹⁴ Es recomendable retirar el catéter central.

Duración del tratamiento

Depende del tipo de infección, su severidad y el estado inmunocompetente del huésped.¹⁴

Profilaxis

Un estudio reciente demostró que el uso de profilaxis antifúngica puede disminuir las infecciones por *Fusarium* en pacientes severamente inmunosuprimidos y la frecuencia de hongos en cultivos de uñas o pies.¹³

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. Kauffman CA, Malani AN. Zygomycosis: an emerging fungal infection with new 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. Al-Hatmi, A., Meis, J., & de Hoog, G. (2016). *Fusarium*: Molecular Diversity and Intrinsic Drug Resistance. PLOS Pathogens, 12(4), e1005464. doi: 10.1371/journal.ppat.1005464
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. McCarthy, M. W., Katragkou, A., Iosifidis, E., Roidides, E., & Walsh, T. J. (2018). Recent Advances in the Treatment of Scedosporiosis and Fusariosis. Journal of fungi (Basel, Switzerland), 4(2), 73. doi:10.3390/jof4020073
11. 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.
12. Nucci F, Nouér SA, Capone D, Anaissie E, Nucci M. Fusariosis. Semin Respir Crit Care Med. (2015). 36: 706–714.



13. Varon AG, Nouér SA, Barreiros G, Moritz Trope B, Akiti T, Nucci M. Anti-mold prophylaxis may reduce the risk of Invasive fusariosis in hematologic patients with superficial skin lesions with positive culture for *Fusarium*. *Antimicrob Agents Chemother.* (2016). Nov 21. 60 (12):7290-7294.
14. Al-Hatmi AMS, Bonifaz A, Ranque S, Sybren de Hoog G, Verweij PE, Meis JF. Current antifungal treatment of fusariosis. *Int J Antimicrob Agents.* 2018 Mar;51(3):326-332.





Capítulo 06

Histoplasmosis

Javier Afeltra

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

Raquel Ballestre

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

Diego Hernando Cáceres Contreras

Centers for Disease Control and Prevention (CDC), Atlanta, USA.

Lourdes Rodríguez

Médica Infectóloga. Lima, Perú

Jeanette Zurita

Servicio de Microbiología y Tuberculosis Hospital Vozandes. Quito,
Ecuador

I. Epidemiología y ecología de histoplasmosis

Distribución geográfica

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

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

Reservorio y mecanismo de transmisión

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

El mecanismo de transmisión es por vía de inhalación. Las partículas infecciosas, microconidias y fragmentos de hifas son inhaladas, una vez llegan al alveolo pulmonar, estas son fagocitadas por los macrófagos. Ya fagocitadas



pasan a su fase de levadura intracelular y se diseminan 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

Población receptiva y factores de riesgo

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

más susceptibles, tienen alta tendencia a la diseminación y, por lo tanto, mal pronóstico. Es más frecuente en hombres que en mujeres con una relación de 4:1, seguramente vinculada a lo ocupacional.

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. Entre los grupos de mayor riesgo y relacionados con la ocupación, se encuentran mineros, arqueólogos, cuidadores de aves de corral, espeleólogos, entre otros.⁴

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

III. Formas clínicas

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

1. Histoplasmosis aguda

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

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

Complicaciones crónicas de la histoplasmosis aguda: estas complica-



ciones aparecen meses o años después de la infección inicial. Se deben a un control inadecuado de la proliferación del hongo o a fenómenos fibróticos exagerados. Son ejemplos de estas complicaciones el histoplasmosis, el granuloma mediastinal y la fibrosis mediastinal.⁷

2. Histoplasmosis pulmonar crónica

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

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

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

3. Histoplasmosis progresiva diseminada

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

Aguda progresiva diseminada: esta forma se observa en niños, quizás como progresión de la infección pulmonar inicial, en pacientes con sida y pacientes con linfomas o inmunosupresión severa. El cuadro es de inicio súbito con fiebre, malestar, pérdida de peso, tos y diarrea. En el examen físico es frecuente la presencia hepatoesplenomegalia y, en cerca de un tercio de los pacientes, de adenopatías predominantemente cervicales. En el laboratorio clínico es común el hallazgo de pancitopenia y, radiológicamente, de infiltrados intersticiales con adenomegalia hilar y mediastínica. Sin tratamiento dentro del mes, la mortalidad es cercana al 100%. En Sudamérica es más frecuente el compromiso cutáneo con aparición de pápulas y nódulos.⁸

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

Crónica progresiva diseminada: se presenta en pacientes sin inmunosupresión. Habitualmente, tiene poca sintomatología con fiebre de



menor intensidad y un mayor tiempo de evolución. En cerca de la mitad de los pacientes, es posible identificar una úlcera orofaríngea profunda, no dolorosa, cuyo aspecto y localización puede confundirse con carcinoma escamoso.⁸

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

IV. Diagnóstico de la histoplasmosis

El diagnóstico de histoplasmosis es clínico, epidemiológico y de laboratorio.⁹⁻¹¹ El laboratorio cuenta con métodos de estudios directos destinados a detectar el agente micótico o alguno de sus componentes (estudio micológico, búsqueda de antígeno circulante y PCR) y métodos de estudio indirectos que buscan la respuesta del huésped frente a la infección fúngica (serología).

1. Examen micológico

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

Examen micológico directo: la observación microscópica de las muestras puede detectar la presencia de elementos fúngicos suficientemente característicos como para diagnosticar la etiología de una infección fúngica. Dada la baja sensibilidad del examen microscópico, un resultado negativo no excluye nunca la infección y no es recomendable su práctica cuando el material clínico del que se dispone es escaso. Se realiza a través del examen microscópico de los especímenes clínicos, previa coloración con Giemsa o May Grünwald-Giemsa, que permiten observar las levaduras ovaladas, de 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 cloranfenicol y cicloheximida, se cultivan a 28°C, para permitir el crecimiento de la fase micelial de HC.



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

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

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

La sensibilidad de los cultivos es diferente en las formas agudas y crónicas de la enfermedad. En las formas agudas varía entre el 0% y el 54% y en las crónicas es de 66%. La mayor sensibilidad de los cultivos se da en la histoplasmosis diseminada, histoplasmosis pulmonar cavitaria crónica y en la forma pulmonar aguda (70%–90%).

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

2. Histopatología

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

3. Pruebas para detección de antígeno circulante

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

Desde 1986 la prueba de EIA para la detección de antígenos de *Histoplasma* se ofrece en un laboratorio en Indianápolis, IN, USA (*MiraVista Diagnostics*). Esta es una prueba que utiliza un anticuerpo policlonal para la detección de antígenos circulantes de *Histoplasma capsulatum*, pero, no está disponible comercialmente (las muestras deben ser remitidas a USA).

Recientemente, la casa comercial IMMY, está ofreciendo un juego de reactivos comercial, el cual utiliza un anticuerpo monoclonal para la detección de antígenos de *Histoplasma capsulatum* en orina, y el cual cuenta con sello de aprobación de la Comunidad Europea para uso en diagnóstico (CE IVD). Este juego de reactivos reportó una sensibilidad y especificidad superior al 90% para el diagnóstico de histoplasmosis diseminada progresiva en pacientes con VIH avanzado (validación multicéntrica en Latino América).¹⁶

La prueba EIA Platelia para detección de *Aspergillus*, tiene del 50% al 70%



de reacciones cruzadas con muestras de pacientes con histoplasmosis. Esta reacción cruzada puede ser de interés en países que no cuentan con la prueba de EIA para detección de HC, teniendo en cuenta el contexto clínico y epidemiológico.¹⁷

4. Los ensayos de PCR

Los métodos moleculares para el diagnóstico de histoplasmosis disponibles son métodos *in house*, con una precisión variable. Recientemente, se comenzaron a desarrollar técnicas utilizando diferentes variantes de la técnica de PCR.^{18,19} Estos ensayos podrían ayudar con una identificación rápida a partir de las muestras biológicas infectadas o de la fase filamentosa aislada en los cultivos.^{18,19} 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 del 50% al 70%.¹⁰

La detección de anticuerpos circulantes es más útil en las formas crónicas de histoplasmosis y en la forma pulmonar aguda. La aparición de anticuerpos circulantes puede evidenciarse después de dos a seis semanas de la infección. El ensayo de inmunodifusión tiene una sensibilidad de alrededor de 80% (A-II) y tiene mayor especificidad que los ensayos de fijación de complemento. Existen reportes que avalan mayor sensibilidad con ensayos de contraelectroforesis 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.²⁰ 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).¹²

V. Fármacos disponibles y tratamiento

1. Fármacos disponibles para el tratamiento de la histoplasmosis diseminada

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

Polienos

Anfotericina B liposomal demostró alta respuesta y baja mortalidad en pacientes con histoplasmosis y SIDA, comparada con anfotericina B deoxicolato. También se ha empleado anfotericina B complejo lipídico en el tratamiento de la histoplasmosis.²¹

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.

Azoles

El Itraconazol oral está indicado en histoplasmosis leve a moderada, o como desescalamiento luego de la terapia inicial con anfotericina B.²³ El fluconazol es menos efectivo que itraconazol, aunque hay reportes que describen una eficacia de 70%.

Los nuevos azoles, posaconazol, voriconazol y isavuconazol, han demostrado actividad *in vitro* contra HC.²⁴ El posaconazol parece ser más activo *in vitro* y en infección experimental y en ensayos clínicos.²⁵ 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 el fármaco de elección es el itraconazol en dosis de 400 mg por vía oral (B-III).⁶

Tratamiento de la histoplasmosis pulmonar aguda

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

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

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

Es recomendable además que se mantenga el tratamiento hasta la resolución de los infiltrados pulmonares.

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



Histoplasmosis pulmonar crónica

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

Histoplasmosis diseminada en pacientes con SIDA

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

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

Se recomienda en pacientes con menos de 150 CD4/mm³ y que hayan completado un tratamiento de un año, la administración de profilaxis secundaria con itraconazol 200 mg/día.²⁵ La profilaxis secundaria puede suspenderse cuando el nivel de CD4 supere y se sostenga por encima de 150 células (A-I).²⁶

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

No existen estudios clínicos aleatorizados en este tipo de pacientes.

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

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

Histoplasmosis del sistema nervioso central

El tratamiento recomendado para esta forma clínica es anfotericina liposomal 5 mg/kg/día durante cuatro a seis semanas, seguida de itraconazol 600 mg/día durante doce meses (B-III).⁶ Si bien el itraconazol no se concentra en LCR, sí lo hace en la masa encefálica.

El uso de nuevos compuestos azólicos, como voriconazol, que concentran muy bien en SNC podría ser una alternativa, pero existen solo reportes aislados de



uso como para realizar una recomendación formal.

Tratamiento de la histoplasmosis en poblaciones especiales

Tratamiento de la histoplasmosis en población pediátrica: el tratamiento de la histoplasmosis pulmonar aguda es similar al de los adultos. El uso de anfotericina B deoxicolato a razón de 1 mg/kg/día es usualmente bien tolerado y se prefiere a las formulaciones lipídicas (A-III). El itraconazol se administra en dosis de 5 mg/kg, dividido en dos dosis, no excediendo los 400 mg/día. Generalmente, se prefiere utilizar la formulación en solución (A-III).⁶

Tratamiento de la histoplasmosis en el embarazo

La anfotericina B es el fármaco 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, sólo en casos graves, puede utilizarse prednisona a dosis de 5-10 mg/kg/día durante dos semanas (B-III). El uso de itraconazol sólo se recomienda cuando se ha iniciado con corticoesteroides (B-III).^{6,11}

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

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

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

Abordaje clínico de los nódulos pulmonares secundarios a histoplasmosis

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



Bibliografía

1. Colombo AL, Tobón A, Restrepo A, Queiroz-Telles F, Nucci M. Epidemiology of endemic systemic fungal infections in Latin America. *Med Mycol* [Internet]. (2011). Nov [cited 2014 Oct 7]. 49 (8): 785-98. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21539506>
2. Moquet O, Blanchet D, Simon S, Verón V, Michel M, Aznar C. *Histoplasma capsulatum* in Cayenne, French Guiana. *Mycopathologia* [Internet]. (2012). Oct [cited 2014 Oct 17]. 174 (4): 331-4. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22565488>
3. Kroetz DN, Deepe GS. The role of cytokines and chemokines in *Histoplasma capsulatum* infection. *Cytokine* [Internet]. (2012). Apr [cited 2014 Oct 17]. 58 (1): 112-7. Disponible en: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.cgi?artid=3227768&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
4. Panizo MM, Dolande M, Reviákina V, Maldonado B. Histoplasmosis pulmonar asociada con visita a cuevas: Descripción de un brote epidémico y revisión de la literatura. *Rev la Soc Venez Microbiol* [Internet]. (2001). 21: 30-5. Disponible en: http://www.scielo.org.ve/scielo.php?script=sci_arttext&pid=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. Disponible en: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3029174&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
6. Wheat LJ, Freifeld AG, Kleiman MB, Baddley JW, McKinsey DS, Loyd JE, et al. Clinical practice guidelines for the management of patients with histoplasmosis: 2007 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* [Internet]. (2007). Oct 1 [cited 2014 Jul 13]; 45 (7): 807-25. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17806045>
7. Kataria YP, Campbell PB, Burlingham BT. Acute pulmonary histoplasmosis presenting as adult respiratory distress syndrome: effect of therapy on clinical and laboratory features. *South Med J* [Internet]. (1981). May [cited 2014 Oct 17]. 74 (5): 534-7, 542. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7244706>
8. Wheat LJ, Conces D, Allen SD, Blue-Hnidy D, Loyd J. Pulmonary histoplasmosis syndromes: recognition, diagnosis, and management. *Semin Respir Crit Care Med* [Internet]. (2004). Apr [cited 2014 Oct 17]. 25 (2): 129-44. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16088457>
9. Wheat J. Current diagnosis of histoplasmosis. *Trends Microbiol* [Internet]. (2003). Oct [cited 2014 Oct 17]. 11 (10): 488-94. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14557032>
10. Wheat LJ. Laboratory diagnosis of histoplasmosis: update 2000. *Semin Respir Infect* [Internet]. (2001). Jun [cited 2014 Oct 17]. 16 (2): 131-40.



- Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11521245>
11. Azar MM, Hage CA. 2017. Laboratory diagnostics for histoplasmosis. *J Clin Microbiol* 55:1612–1620. <https://doi.org/10.1128/JCM.02430-16>.
 12. Kauffman CA. Histoplasmosis: a clinical and laboratory update. *Clin Microbiol Rev* [Internet]. (2007). Jan [cited 2014 Sep 28]. 20 (1): 115-32. Disponible en: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1797635&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
 13. 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. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10746231>
 14. Mess T, Daar ES. Utility of fungal blood cultures for patients with AIDS. *Clin Infect Dis* [Internet]. (1997). Dec [cited 2014 Oct 17]. 25 (6): 1350-3. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9431376>
 15. Guarner J, Brandt ME. Histopathologic diagnosis of fungal infections in the 21st century. *Clin Microbiol Rev* [Internet]. (2011). Apr [cited 2014 Oct 17]. 24 (2): 247-80. Disponible en: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3122495&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
 16. Clarus *Histoplasma* Galactomannan EIA | IMMY. (2019). Retrieved from http://www.immy.com/histoplasma_galactomannan_eia/
 17. Rivière S, Denis B, Bougnoux M-E, Lanternier F, Lecuit M, Lortholary O. Serum *Aspergillus* galactomannan for the management of disseminated histoplasmosis in AIDS. *Am J Trop Med Hyg* [Internet]. (2012). Aug [cited 2014 Oct 17]; 87 (2): 303-5. Disponible en: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3414568&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
 18. Buitrago MJ, Berenguer J, Mellado E, Rodríguez-Tudela JL, Cuenca-Estrella M. Detection of imported histoplasmosis in serum of HIV-infected patients using a real-time PCR-based assay. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* [Internet]. (2006). Oct [cited 2014 Oct 17]. 25 (10): 665-8. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17024507>
 19. Simon S, Verón V, Boukhari R, Blanchet D, Aznar C. Detection of *Histoplasma capsulatum* DNA in human samples by real-time polymerase chain reaction. *Diagn Microbiol Infect Dis* [Internet]. (2010). Mar [cited 2014 Oct 17]. 66 (3): 268-73. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20159374>
 20. Hage CA, Ribes JA, Wengenack NL, Baddour LM, Assi M, McKinsey DS, et al. A multicenter evaluation of tests for diagnosis of histoplasmosis. *Clin Infect Dis* [Internet]. (2011). Sep 1 [cited 2014 Oct 17]. 53 (5): 448-54. Disponible en: <http://cid.oxfordjournals.org/cgi/content/long/53/5/448>
 21. Johnson PC, Wheat LJ, Cloud GA, Goldman M, Lancaster D, Bamberger DM, et al. Safety and efficacy of liposomal amphotericin B compared with conventional amphotericin B for induction therapy of histoplasmosis in



- patients with AIDS. *Ann Intern Med* [Internet]. (2002). Jul 16 [cited 2014 Oct 17]. 137 (2): 105-9. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12118965>
22. Perfect JR. Treatment of non-*Aspergillus* moulds in immunocompromised patients, with amphotericin B lipid complex. *Clin Infect Dis* [Internet]. (2005). May 1 [cited 2014 Oct 17]. 40 Suppl 6: S401-8. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15809926>
 23. Wheat J, Hafner R, Korzun AH, Limjoco MT, Spencer P, Larsen RA, et al. Itraconazole treatment of disseminated histoplasmosis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. AIDS Clinical Trial Group. *Am J Med* [Internet]. (1995). Apr [cited 2014 Oct 17]. 98 (4): 336-42. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7709945>
 24. Wheat LJ, Connolly P, Smedema M, Durkin M, Brizendine E, Mann P, et al. Activity of newer triazoles against *Histoplasma capsulatum* from patients with AIDS who failed fluconazole. *J Antimicrob Chemother* [Internet]. (2006). Jun [cited 2014 Oct 17]. 57 (6): 1235-9. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16627592>
 25. Connolly P, Wheat LJ, Schnizlein-Bick C, Durkin M, Kohler S, Smedema M, et al. Comparison of a new triazole, posaconazole, with itraconazole and amphotericin B for treatment of histoplasmosis following pulmonary challenge in immunocompromised mice. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. (2000). Oct [cited 2014 Oct 17]. 44 (10): 2604-8. Disponible en: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=90122&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
 26. Hecht FM, Wheat J, Korzun AH, Hafner R, Skahan KJ, Larsen R, et al. Itraconazole maintenance treatment for histoplasmosis in AIDS: a prospective, multicenter trial. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* [Internet]. (1997). Oct 1 [cited 2014 Oct 17]. 16 (2): 100-7. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9358104>
 27. Goldman M, Zackin R, Fichtenbaum CJ, Skiest DJ, Koletar SL, Hafner R, et al. Safety of discontinuation of maintenance therapy for disseminated histoplasmosis after immunologic response to antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* [Internet]. (2004). May 15 [cited 2014 Oct 17]. 38 (10): 1485-9. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15156489>
 28. Assi M, Martin S, Wheat LJ, Hage C, Freifeld A, Avery R, et al. Histoplasmosis after solid organ transplant. *Clin Infect Dis* [Internet]. (2013). Dec [cited 2014 Oct 17]. 57 (11): 1542-9. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24046304>



Capítulo 07

Criptocosis

José Vidal

Departamento de Enfermedades Infecciosas, Hospital das Clínicas de la Universidad de São Paulo. Departamento de Neurología, Instituto de Infectología Emilio Ribas, São Paulo, Brasil

Flavio de Queiroz Telles

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

Ana Paulina Celi de la Torre

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

Vinicius Ponzio

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

Arnaldo Colombo

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

Cristina Canteros

Dra en Ciencias

I. Etiología y epidemiología

La criptocosis es una micosis invasora causada por levaduras encapsuladas patogénicas de los complejos de especies *Cryptococcus neoformans* y *Cryptococcus gattii*.¹

A pesar que la clasificación en complejos de especies ha sido recientemente recomendada, existen otras utilizadas en la literatura. *C. neoformans*, variedad *grubii* (serotipo A, tipo molecular VN I, VN II), causa aproximadamente 95% de los casos de infección humana y tiene distribución mundial. *C. neoformans*, variedad *neoformans* (serotipo D, tipo molecular VN IV) y *C. neoformans* híbrido (serotipo AD, tipo molecular VN III) son primariamente observados en algunos países europeos. *C. neoformans* se encuentran en altas concentraciones en excremento de palomas, nidos de aves y guano, donde pueden per-



manecer viables por más de dos años. Producen enfermedad principalmente en pacientes inmunocomprometidos. Históricamente, *C. gatti* (serotipos B y C, tipos moleculares VG I, VG II, VG III, VG IV) ha sido localizado en diversas especies de eucaliptos de áreas tropicales y subtropicales. *C. gattii* produce enfermedad principalmente en individuos inmunocompetentes.²

El criptococo es una levadura protegida por una cápsula polisacárida. La patogénesis de la criptococosis causada por *C. neoformans* está determinada, principalmente, por tres factores:

- 1) el estatus inmunológico del hospedero;
- 2) la virulencia de la cepa de *Cryptococcus*;
- 3) el tamaño del inóculo. La infección se produce por la inhalación de levaduras presentes en el ambiente que han perdido la cápsula y, que, por su pequeño tamaño (<3 nm), alcanzan fácilmente los alvéolos pulmonares.

La infección puede seguir tres caminos:

- 1) en un individuo inmunocomprometido, las levaduras proliferan y se diseminan, causando enfermedad clínica;
- 2) se eliminan las levaduras debido a una efectiva respuesta inmunológica del hospedero;
- 3) las levaduras producen complejos en los ganglios linfáticos hiliares y focos pulmonares, permaneciendo quiescentes en esos tejidos.

Este tercer escenario es el más frecuente en pacientes con VIH y en trasplantados de órganos sólidos (TOS). Cuando se presenta alguna condición de inmunosupresión, las levaduras quiescentes se replican localmente, pudiendo diseminarse a otros órganos. Dentro de ese contexto, la meningitis es la manifestación más frecuente y grave de la criptococosis en pacientes con VIH.²⁻⁴ A fines del siglo XX, la incidencia de la criptococosis aumentó drásticamente, como consecuencia del incremento de individuos inmunocomprometidos producido por la epidemia de sida y los tratamientos inmunosupresores.

Desde una perspectiva global, la meningitis criptocócica responde por 15% de la mortalidad asociada al SIDA.⁵ Latinoamérica constituye la tercera región en número de casos de meningitis criptocócica con, aproximadamente, 5300 casos anuales y 2400 óbitos por esa enfermedad.⁵

A partir de la disponibilidad progresiva en la región de la terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA), se ha observado una reducción importante del número de casos de meningitis criptocócica en pacientes infectados por el VIH.⁶ Sin embargo, la meningitis criptocócica es la principal causa de meningitis oportunista, con una letalidad regional inaceptablemente elevada (~55%),⁷ que afecta principalmente a poblaciones más vulnerables. La mayoría de pacientes con VIH y criptococosis tienen recuentos de células CD4 <100 células/mm³.

La criptococosis produce el 8% de las infecciones fúngicas invasoras en pacientes sometidos a TOS.⁸ Es la tercera causa de infección fúngica invasora 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.*⁸

El riesgo de este grupo es mayor al de los pacientes con trasplante hepático e pulmonar. La criptococosis es de aparición tardía, con media de apareamiento entre 13 y 48 meses, siendo más temprano en el trasplante pulmonar y hepático, y más tardía en el trasplante renal.^{8,9}

II. Factores de riesgo

Además de la infección por VIH y TOS, otras condiciones de riesgo de adquisición de infección por *Cryptococcus* son: linfomas, leucemias linfocíticas y otros desórdenes linfoproliferativos; linfopenias idiopáticas de células T CD4+; sarcoidosis, lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoidea; corticoterapia; diabetes; enfermedad pulmonar crónica; diálisis peritoneal; falla renal; enfermedad crónica del hígado; síndromes de hiper IgM e hiper IgE; y uso de anticuerpos monoclonales (por ejemplo, infliximab, intercept, adalimumab, alemtuzumab). Estos factores de riesgo pueden coexistir y potenciarse en algunos casos. Por ejemplo, pacientes sometidos a TOS que precisan de diálisis peritoneal, presentan uremia, infección viral crónica y usan alemtuzumab o antitímocito.^{2,8,10}

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, linfadenopatías, pérdida de peso y hepatoesplenomegalia).¹¹

La evolución en los pacientes VIH positivos es usualmente subaguda, pero puede ser aguda o crónica.

La meningitis o meningoencefalitis es la presentación clínica más frecuente y grave, respondiendo por 80-90% de los casos.^{2,3,11} Se presenta clínicamente con cefalea, fiebre, náuseas, vómitos y/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.⁶ 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% al 70% de pacientes con VIH y criptococosis tienen fungemia; 30% tiene alteraciones oftalmológicas (papi-



ledema, 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).³

Las principales variables asociadas a mortalidad de pacientes infectados por VIH, que presentan meningitis criptocócica, son: carga fúngica elevada (microscopía cuantitativa, cultivos cuantitativos o títulos de pruebas antigénicas); velocidad en la disminución de la carga fúngica; alteración del estado de conciencia; ausencia de pleocitosis en el LCR; compromiso parenquimatoso evidenciado por imágenes; hipertensión intracraneana persistente e infección diseminada.^{6,11-14}

En los pacientes con TOS, la frecuencia del compromiso neurológico varía entre el 42% y 75%; la forma pulmonar, entre el 38% y 63%; y la fungemia, entre el 21% y 37% de los pacientes. Fiebre está presente entre el 40% y 75% de los casos. El compromiso dermatológico es pleomórfico y ocurre entre el 8% y 26% de los casos, principalmente como celulitis, pudiendo confundirse con infección bacteriana.¹⁵⁻¹⁸ Puede haber variaciones en la presentación clínica según el tipo de inmunosupresor utilizado. Por ejemplo, los pacientes que utilizan tacrolimus tienen mayor compromiso dermatológico y osteoarticular y menor compromiso neurológico. Algunos autores describen un porcentaje significativamente mayor de enfermedad pulmonar aislada y de enfermedad tardía en pacientes que utilizan regímenes inmunosupresores basados en inhibidores de calcineurina (tacrolimus o ciclosporina A), además de una mortalidad menor a los 90 días, comparada con la de pacientes que no utilizan estos medicamentos.¹⁵

IV. Diagnóstico

El diagnóstico definitivo de meningitis criptocócica se realiza mediante cultivo (sensibilidad ~90% en pacientes con VIH y ~77-83% en pacientes con TOS); identificación directa de levaduras de *C. neoformans* en el líquido cefalorraquídeo (LCR); tinción con tinta china (sensibilidad ~80% en pacientes con VIH y ~60% pacientes con TOS). El microorganismo puede ser recuperado de diversas muestras clínicas y puede también ser visualizado en la histopatología. Los hemocultivos pueden ser positivos en el 50% al 70% de los casos, por lo que siempre deben ser realizados.^{2-4,6,11}

El hallazgo aislado de *C. neoformans* en secreción bronquial debe siempre ser considerado, ya que la presentación clínica y radiológica puede ser similar a la de las neumonías de otras etiologías (tuberculosis, neumocistosis y neumonías bacterianas).^{1,4} Si se sospecha de compromiso pulmonar, se recomienda realizar lavado broncoalveolar, (LBA) y biopsia pulmonar siempre que sea posible.



El aislamiento de *Cryptococcus* en sangre y muestras respiratorias indica la necesidad de realizar de punción lumbar para descartar meningitis, la cual puede ser subclínica.

Las técnicas para detección de antígenos como aglutinación de látex, inmunoensayo y, recientemente, el ensayo de flujo lateral (LFA, por las siglas en inglés, *lateral flow assay*), son de gran utilidad. Estas herramientas permiten un rápido diagnóstico con elevada sensibilidad y especificidad. En meningitis y formas diseminadas en pacientes VIH, la sensibilidad en LCR es $\geq 95\%$ y en suero $\geq 90\%$.¹⁹

En pacientes VIH, la presencia de títulos elevados de las técnicas de detección de antígenos (látex $\geq 1:1024$; LFA $\geq 1:160$) tiene valor pronóstico. Sin embargo, la titulación no ha mostrado beneficio como parámetro de seguimiento terapéutico.

En pacientes trasplantados, la detección de antígenos es similar a la descrita en pacientes VIH y en suero varía entre el 82% y el 98%, pudiendo ser negativa en el 27% al 60% de los casos cuando hay compromiso pulmonar exclusivo.¹⁵

En relación con las técnicas de detección de antígenos, el ensayo LFA ha recibido particular interés. Es una técnica inmunocromatográfica, similar a las tiras para diagnóstico de embarazo, de bajo costo y con resultados en diez minutos. Esta técnica está aprobada por la FDA, para uso en LCR y suero de pacientes infectados por VIH.^{19,20} Estudios recientes indican elevada concordancia entre los resultados del LFA en suero y sangre periférica (*fingerstick*) de pacientes con meningitis criptocócica.

No existe información sobre el rendimiento del LFA en pacientes trasplantados pero parece promisorio.

El rol de las técnicas de detección de antígenos es fundamental debido a su elevada sensibilidad, especificidad y valores predictores. También es fundamental para el diagnóstico diferencial con meningitis tuberculosa, situación en que los perfiles fisicoquímicos del LCR pueden ser similares.^{21,22}

En pacientes con infección por VIH y TOS con sospecha de meningitis oportunista se indica la realización de tomografía computadorizada (TC) o resonancia magnética (RM), antes de la punción lumbar. Las manifestaciones clínicas son inespecíficas y pacientes con lesiones expansivas cerebrales pueden ser inadvertidamente puncionados, con riesgo de herniación cerebral. La RM presenta mayor sensibilidad que la TC para identificar hidrocefalia hipertensiva o alteraciones parenquimatosas (dilatación de los espacios peri vasculares de Virchow-Robin y pseudoquistes mucinosos). Los criptococomas son infrecuentes en pacientes inmunosuprimidos.¹⁴



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.^{3,10,23,24}

TABLA 1. Recomendaciones para el tratamiento antifúngico de la meningitis criptocócica en pacientes con infección por VIH

<p>Tratamiento de inducción (por lo menos dos semanas)</p> <p>Esquemas de elección</p> <ul style="list-style-type: none"> • AMBD 0,7-1,0 mg/kg/día + fluocitosina 100 mg/kg/día (A-I) • AMBL 3-4 mg/kg/día + fluocitosina 100 mg/kg/día (B-II) <p>Esquemas alternativos</p> <ul style="list-style-type: none"> • AMBCL 5 mg/kg/día + fluocitosina 100 mg/kg/día (B-II) • AMBD 0,7-1,0 mg/kg/día + fluconazol 800-1200 mg/día (B-I) • AMBL 3-4 mg/kg/día + fluconazol 800 mg/kg/día (B-III) • Fluconazol 800 mg/día + 5-fluocitosina 100 mg/kg/día (B-II)
<p>Tratamiento de consolidación (por lo menos 8 semanas)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fluconazol 400 mg/día, cuando la inducción fue con fluocitosina (A-I) • Fluconazol 800 mg/día, cuando la inducción fue sin fluocitosina (C-III)
<p>Tratamiento de mantenimiento</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fluconazol 200 mg/día (A-I) (por lo menos 1 año)
<p>Notas</p> <ul style="list-style-type: none"> • AMBL: anfotericina B liposomal; AMBCL: anfotericina B com- plejo lipídico; AMBD: anfotericina B deoxicolato.

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

<p>Enfermedad pulmonar leve a moderada</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fluconazol 400 mg/día durante 6-12 meses (B-III)
<p>Enfermedad pulmonar grave</p> <ul style="list-style-type: none"> • Igual al de la meningitis criptocócica durante 12 meses (B-III)
<p>Criptococemia sin enfermedad pulmonar ni meníngea</p> <ul style="list-style-type: none"> • Igual al de la meningitis criptocócica durante 12 meses (B-III)



En la inducción, se utiliza anfotericina B deoxicolato (AMBD) 0,7 a 1 mg/kg/día más 5-fluocitosina 100 mg/día por lo menos durante dos semanas.¹² Recientemente un importante estudio clínico identificó eficacia no inferior entre el tratamiento definido como estándar (AMBD más fluocitosina o fluconazol durante 14 días) versus otros dos esquemas terapéuticos: (i) AMBD más fluocitosina o fluconazol durante 7 días, seguido de fluconazol en dosis elevadas durante 7 días adicionales; y (ii) fluocitosina más fluconazol durante 14 días).²⁵ Adicionalmente, el brazo de AMBD más fluocitosina durante 1 semana, seguido de fluconazol en dosis elevadas durante 7 días adicionales, presentó la menor mortalidad. Este estudio²⁵ y un metaanálisis reciente²⁶ llevaron a la OMS a recomendar o esquema de una semana de AMBD más fluocitosina, como o esquema preferencial.²⁷ Sin embargo, consideramos que esquemas más cortos necesitan ser evaluados en nuestra región antes de asumirlos como prioritarios. Probablemente, pacientes menos graves y con respuesta clínica temprana, puedan beneficiarse de esa estrategia.

Diversos estudios clínicos han demostrado que la combinación de AMBD más fluocitosina tiene mejor control micológico y menor mortalidad comparada con la monoterapia con AMBD.^{25,28,29} Debido a la poca disponibilidad de fluocitosina en Latinoamérica, el esquema alternativo recomendado consiste en la asociación de AMBD y dosis elevadas de fluconazol (800-1200 mg/día). Esta recomendación se fundamenta principalmente en resultados de estudios que demostraron beneficio micológico y una tendencia a menor mortalidad con dicha asociación, en relación a la monoterapia con AMBD.³⁰⁻³²

El costo elevado es la principal dificultad para el uso de preparados lipídicos en Latinoamérica. Cuando están disponibles, deben ser preferidos, particularmente en pacientes con fallo renal o de elevado riesgo de fallo renal.^{23,33} Estudios clínicos han demostrado que la anfotericina liposomal (AMBL) tiene eficacia micológica similar o superior y eficacia clínica similar con menos eventos adversos (infusionales y nefrotoxicidad), comparada con AMBD.^{33,34} Las dosis recomendadas de AMBL son de 3-4 mg/kg/día. AMBL es el preparado lipídico preferencial para el tratamiento de la meningitis criptocócica en pacientes VIH, pero anfotericina complejo lipídico (AMBCL) puede ser una alternativa, a pesar de existir pocos estudios publicados.³⁵ Las dosis recomendadas de AMBCL es de 5 mg/kg/día.

Clásicamente, en la práctica diaria, se utiliza el monitoreo cualitativo de los cultivos de LCR, para el monitoreo de respuesta terapéutica y la toma de decisión de finalizar la fase de inducción. Estudios previos reportaron una asociación entre el estatus del cultivo a la segunda semana y la evolución clínica posterior. Sin embargo, este concepto ha sido recientemente cuestionado.³⁶ Desde el punto de vista laboratorial, los cultivos cuantitativos son el método ideal para evaluar la respuesta terapéutica pues identifican la carga fúngica y la velocidad del clearance fúngico.^{12,30} Esta metodología solo está disponible en algunos centros de referencia de América Latina. Alternativamente, existe una forma simple y útil para estimar la carga fúngica: el recuento sistemático



de levaduras en LCR, en que la presencia de >10 levaduras/ml a la segunda semana de tratamiento se correlaciona en un 98% con positividad de los cultivos; y la presencia de <10 levaduras/ml, con un 36% de positividad en los cultivos.¹³

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

En los pacientes con infección VIH y criptocomas, la fase de inducción debe mantener el esquema combinado durante, por lo menos, seis semanas, en función de los parámetros clínicos, micológicos y radiológicos.²³ Si existen otras alteraciones neuroradiológicas atribuidas a la criptococosis, por ejemplo, la presencia de pseudoquistes mucinosos, sugerimos seguir las recomendaciones citadas para los criptocomas.^{4,27}

En cuanto a la dosis de fluconazol en la fase de consolidación, se debe recordar que fluconazol es fungistático a 400 mg/día y fungicida a 800 mg/día.^{31,32} Si a las dos semanas del tratamiento en la fase de inducción, el estatus del cultivo es desconocido, se recomienda continuar con 800 mg/día hasta conocer el resultado o completar el tiempo mínimo de consolidación. Cuando el cultivo se torne negativo, se puede disminuir la dosis de fluconazol a 400 mg/día. La dosis de consolidación del fluconazol debe ser de 800 mg/día, en el caso de haber utilizado AMBD más fluconazol en la inducción.

La fase de mantenimiento de los pacientes infectados por el VIH con control adecuado de la criptococosis (neurológica o no) debe continuar hasta que el paciente cumpla criterios de estabilidad clínica, uso regular de la TARGA, recuento de CD4 igual o mayor a 100 células/mm³ y carga viral indetectable, por lo menos, durante los últimos tres meses.²⁷ El tratamiento de mantenimiento puede ser reintroducido si el recuento de CD4 cae por debajo de 100 células/mm³.

B. Pacientes con trasplante de órgano sólido

El tratamiento de la criptococosis en TOS sigue los principios utilizados para el tratamiento de pacientes infectados por VIH, con diferencias basadas en los escasos estudios realizados y en las particularidades del paciente trasplantado (Tablas 3 y 4). El tratamiento en este grupo de pacientes tiene por objetivos erradicar la infección, preservar la función del injerto y evitar las reacciones adversas e interacciones medicamentosas. AMBD es el tratamiento que más se ha utilizado, pero su elevada toxicidad, principalmente renal, limita su indicación.

En el tratamiento de la meningitis criptocócica y enfermedad diseminada, se recomienda AMBL o AMBCL asociado a flucitosina. Si esta última no está disponible, debe prolongarse la fase de inducción (Tabla 3). Un estudio que incluyó 75 casos de criptococosis en pacientes trasplantados, evidenció disminución de la mortalidad en el grupo tratado con formulaciones lipídicas de



anfotericina B, en comparación al grupo que recibió AMBD.³⁷

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

Los criterios para pasar de la fase de inducción a la de consolidación son: mejora clínica (resolución de la fiebre y cefalea); control de la hipertensión intracraneana; estabilización de los parámetros bioquímicos en LCR; y cultivo negativo en el examen del día 14. Si hubo alteraciones radiológicas iniciales, debe observarse mejora de los hallazgos radiológicos.

En los pacientes con TOS, las tasas de recidivas de criptococosis se estiman entre 1 y 19% cuando no se utiliza tratamiento de mantenimiento. Las recaídas aparecen, entre 3 y 5 meses después del diagnóstico pero son raras después de los doce meses. Por lo tanto, se recomienda tratamiento de mantenimiento para disminuir las recidivas.²³

La fase de mantenimiento puede extenderse, dependiendo del grado de inmunosupresión y de la evolución clínica del paciente (Tabla 3).

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 (por lo menos dos semanas) <ul style="list-style-type: none">• AMBL 3-4 mg/kg/día + fluocitosina 100 mg/kg/día (B-II)• AMBCL 5 mg/kg/día + fluocitosina 100 mg/kg/día (B-II) Esquemas alternativos <ul style="list-style-type: none">• AMBD 0,7-1,0 mg/kg/día + fluocitosina 100 mg/kg/día (B-III) (por lo menos dos semanas)• AMBD 0,7-1,0 mg/kg/día ± fluconazol 800 mg/día (B-III) (por lo menos cuatro semanas)• AMBL 3-4 mg/kg/día (B-III) (por lo menos cuatro semanas)• AMBCL 5 mg/kg/día (B-III) (por lo menos cuatro semanas)
Tratamiento de consolidación <ul style="list-style-type: none">• Fluconazol 400-800 mg/día (B-III) (ocho semanas)
Tratamiento de mantenimiento <ul style="list-style-type: none">• Fluconazol 200-400 mg/día (B-III) (seis a doce meses)
Notas <ul style="list-style-type: none">• MBL: anfotericina B liposomal; AMBCL: anfotericina B complejo lipídico; AMBD: anfotericina B deoxicolato.• Dosis para función renal normal. Corregir la dosis dependiendo de la depuración de creatinina. Anfotericina no necesita de corrección de dosis.• Evitar AMBD si la creatinina es mayor que 2 mg/dl.



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.

Aunque existen controversias sobre el uso de profilaxis secundaria con fluconazol, puede utilizarse en algunas circunstancias (Tablas 3 y 4). Otros triazólicos, como voriconazol, posaconazol e itraconazol, no han demostrado mayores beneficios que fluconazol. Se recomienda el monitoreo de los niveles de los medicamentos inmunosupresores cuando se utilizan concomitantemente con triazólicos.¹⁰

La mayoría de especialistas reduce la intensidad de la inmunosupresión, sin embargo, no existe consenso para definir cuál es la mejor estrategia. En consecuencia, el manejo debe ser individualizado y discutido multidisciplinariamente, por ejemplo, con el nefrólogo o trasplantador. La reducción debe ser gradual para evitar el síndrome de reconstitución inmunológica (SRI) y el rechazo agudo del injerto.

Se recomienda la suspensión del inmunosupresor en los primeros días de tratamiento, manteniendo el corticoide de mantenimiento, en los pacientes con daño grave del sistema nervioso central (pacientes con disminución del nivel de conciencia o presentando hipertensión intracraneana), infección diseminada o compromiso pulmonar con insuficiencia respiratoria.

En los pacientes con alteraciones neurológicas menos graves o con criptococosis pulmonar leve a moderada, se recomienda la reducción de la inmunosupresión, mediante la suspensión de un inmunosupresor o reducción de las dosis de todas las medicaciones del esquema.¹⁰ Se recomienda evitar modificaciones en el inhibidor de la calcineurina por ser un factor protector del SRI.³⁸ En las formas más leves, por ejemplo, celulitis o neumonía, el esquema puede ser mantenido.¹⁰

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

<p>Formas leves a moderadas</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fluconazol 400 mg/día durante 6-12 meses (B-III)
<p>Formas graves</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tratamiento igual al de la meningitis criptocócica (B-III)

VI. Consideraciones Especiales

A. Toxicidad causada por anfotericina B deoxicolato

Pacientes VIH en programación y uso de AMBD, deben recibir un paquete mínimo de medidas para la prevención, monitoreo y manejo de la toxicidad causada por ese medicamento, principalmente hipokalemia y nefrotoxicidad.²⁴ 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 de laboratorio en el manejo de pacientes con VIH. Sin embargo, lo recomendable siempre será un estricto control laboratorial. Estas recomendaciones deben ser cautelosamente consideradas y evaluadas individualmente en pacientes sometidos a TOS.

B. Control de la hipertensión intracraneana

Los valores elevados de la presión intracraneana (≥ 25 cm H₂O) se asocian con una mala respuesta terapéutica y una menor sobrevivencia, principalmente cuando es persistente,³¹ por lo cual, es crítico el enfrentamiento sistemático y agresivo de este parámetro. Basadas en diversos estudios y opiniones de especialistas que manejan pacientes VIH,^{6, 23,24,27,39-41} las recomendaciones son las siguientes:

1. Medir siempre la presión de abertura. Si la presión es ≥ 25 cm H₂O, extraer aproximadamente 20 ml de LCR.
2. Si la presión se mantiene persistentemente elevada (≥ 25 cm H₂O) y el paciente continúa sintomático, repetir punciones diarias hasta que la presión de abertura y la sintomatología se estabilicen por más de dos días consecutivos.
3. Cuando la presión se normaliza, repetir las punciones para evaluar la respuesta micológica, particularmente en el día 14 de tratamiento.
4. Cuando persiste la hipertensión intracraneana, incluso después de repetidas punciones, considerar procedimiento neurocirúrgico (por ejemplo, drenaje lumbar externo). La inserción de una derivación definitiva (por ejemplo, lumboperitoneal) se debe considerar si las medidas anteriores fracasan, pero también puede ser el primer procedimiento a ser realizado. Preferimos las derivaciones ventriculares cuando se observa hidrocefalia, inusual en pacientes inmunosuprimidos. 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 (Fig. 1).

La extrapolación para otras poblaciones de pacientes, como aquellos someti-



dos a TOS, debe ser realizada con cautela.

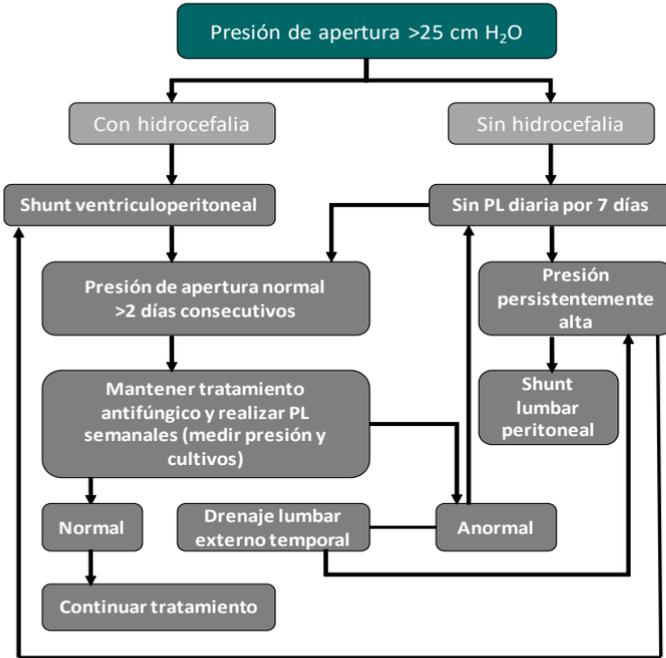


FIGURA 1. Algoritmo de manejo de la hipertensión intracraneana en pacientes con meningitis criptocócica e infección por VIH. PL: punción lumbar.

C. Momento de la introducción de la TARGA

El momento ideal para iniciar la TARGA en pacientes con meningitis criptocócica, permanece controversial. Un estudio que incluyó mayoritariamente pacientes con neumonía por *Pneumocystis jirovecii* o neumonía bacteriana, demostró mejores resultados clínicos en pacientes que iniciaron TARGA con una mediana de doce días de comenzado el tratamiento de la infección oportunista, frente a aquellos que lo difirieron hasta una mediana de 6 semanas. En este estudio, fueron incluidos pocos pacientes con meningitis criptocócica.⁴² 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). Los resultados demostraron que el inicio temprano de la TARGA causó mayor mortalidad. 43 La IDSA (*Infectious Diseases Society of America*) y OMS (*Organización Mundial de la Salud*) recomiendan iniciar la TARGA luego de 2 a 8 semanas y 4 a 6 semanas, respectivamente, después del tratamiento antifúngico.^{23,27} El estudio principal que influenció la recomendación de la OMS fue un ensayo clínico randomizado que evaluó, específicamente, el mejor momento para iniciar la TARGA, basada en efavirenz, en pacientes con meningitis criptocócica. Este estudio fue interrumpido después



que se identificó una mayor mortalidad en el brazo de inicio temprano de la TARGA (mediana de ocho días) en comparación con la mortalidad en el brazo de inicio tardío (mediana de cinco semanas).⁴⁴

Evaluando el conjunto de estos estudios, podemos concluir que el inicio de la TARGA puede ocurrir entre 4 y 6 semanas después de haber comenzado el tratamiento antifúngico. Los parámetros teóricos para determinar este período de espera son los siguientes: obtener el control clínico y la esterilización del LCR antes del inicio de la TARGA, para disminuir la probabilidad de complicaciones relacionadas al SRI.

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:⁴⁵

1. forma "enmascarada" de la infección criptocócica latente, caracterizada por la aparición de la enfermedad después del inicio de la TARGA (difícil diferenciarla de la enfermedad oportunista propiamente dicha);
2. forma "paradójica", la más frecuentemente descrita, en 80% de los casos, caracterizada por el empeoramiento o aparición de nuevos síntomas y signos en pacientes que diagnóstico previo de la enfermedad criptocócica.^{46,47} La incidencia de SRI "paradójica" en pacientes VIH es de 16 a 23%.^{48,49}

Los factores de riesgo para SRI asociada a criptococosis, en pacientes VIH, son los siguientes: carga fúngica inicial elevada (fungemia, títulos elevados del antígeno criptocócico); respuesta inflamatoria pobre (demostrada por los parámetros del LCR); débil respuesta mediada por citoquinas proinflamatorias séricas; recuentos bajos de CD4 (CD4 <50 células/ μ l); reconstitución inmunológica rápida; e inicio temprano de la TARGA (<2 semanas luego del diagnóstico de la meningitis criptocócica).⁴⁵⁻⁵¹

Las manifestaciones clínicas de SRI usualmente se observan entre 1 a 2 meses después de iniciada la TARGA.^{45,46,49} Los pacientes pueden presentar meningitis con o sin hipertensión intracraneana y criptococomas son infrecuentes.^{46,47,49} En los casos de SRI "paradójica", los cultivos son consistentemente negativos, situación que permite diferenciar SRI de la recidiva de la enfermedad.^{46,52} Hasta recibir los resultados de los cultivos, la terapia antifúngica combinada puede ser iniciada y reconsiderada en función de la información disponible.⁵² El tratamiento del SRI asociado a meningitis criptocócica no está plenamente definido, pero corticoides sistémicos pueden ser usados en los casos más sintomáticos y graves.⁴⁵⁻⁴⁷ Adicionalmente, punciones lumbares pueden ser necesarias para el manejo de la hipertensión intracraneana. La



TARGA no precisa usualmente ser discontinuada.^{46,47,49} La mortalidad a los seis meses después del diagnóstico de la meningitis criptocócica es similar a la de los pacientes que no presentan SRI.^{34,52}

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

El SRI en pacientes sometidos a TOS se define como el deterioro clínico paradójico, atribuido a la recuperación de la respuesta inmune después de la disminución de la inmunosupresión e inicio de la terapia antifúngica. 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 SRI entre 2 a 12 semanas del inicio del antifúngico y disminución de la inmunosupresión.^{10,38} En pacientes trasplantados renales, el SRI puede contribuir a la pérdida del injerto. El diagnóstico de SRI 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 se observa disminución de los títulos del antígeno criptocócico, datos relevantes para la sospecha diagnóstico del SRI. Los factores de riesgo para SRI en el TOS son: meningitis criptocócica, discontinuación del inhibidor de calcineurina y enfermedad diseminada. En contrapartida, la presencia exclusiva de enfermedad pulmonar es un factor protector.³⁸

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 eficaz de la infección por el VIH.⁶

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

En el 2010, la OMS recomendó realizar el cribado para infección criptocócica en el suero de pacientes infectados por el VIH, vírgenes de TARGA, y que presentaban recuentos de linfocitos CD4 <100 células/mm³. Esta estrategia se recomendaba en contextos epidemiológicos en los cuales la prevalencia de antigenemia criptocócica era >3%.¹⁰ Estudios epidemiológicos realizados en Latinoamérica, en pacientes ambulatoriales u hospitalizados, confirman la importancia de esta infección en la Región.^{53,54} Como consecuencia de diversos estudios publicados después de la guía de 2010, la OMS actualizó sus recomendaciones en el 2018. Actualmente se recomienda el cribado para infección criptocócica en el suero de pacientes infectados por el VIH, vírgenes o experimentados en TARGA y que presentan recuentos de linfocitos CD4 <100

células/mm³. Adicionalmente, la OMS sugiere el cribado en pacientes con recuentos de linfocitos CD4 <200 células/mm³.^{27, 55} La OMS y otros especialistas recomiendan el cribado en el suero.⁵⁶ Sin embargo, considerando la elevada concordancia del LFA cuando se usa suero y sangre total en el diagnóstico de meningitis criptocócica,⁵⁷⁻⁵⁹ se postuló que el uso de sangre total también podría ser importante en el cribado. A pesar que el uso de sangre total puede ser importante en algunos escenarios epidemiológicos, existen algunos cuestionamientos técnicos debido a la posibilidad de falsos negativos debido a volumen inadecuado o necesidad de mayor tiempo de lectura cuando se usa sangre total (*fingerstick*).⁶⁰ Si el cribado es positivo, se debe excluir enfermedad neurológica mediante examen del LCR.²⁷ Tener en cuenta que pacientes completamente asintomáticos desde el punto de vista neurológico pueden tener meningitis subclínica confirmada por pruebas antigénicas en el LCR.⁶¹ 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.²⁷ De esta forma, el tratamiento presuntivo (preemptive) reduce la probabilidad de desarrollar meningitis criptocócica, mejora la sobrevida y también ha mostrado ser costo-efectiva.⁶² A pesar de eso, esta estrategia tiene limitaciones, motivo por el cual, actualmente, están siendo realizados estudios que evalúan abordajes alternativos. En la Fig. 2 se muestra una propuesta para

implementación de la estrategia de cribado y tratamiento presuntivo de la infección criptocócica en pacientes VIH.

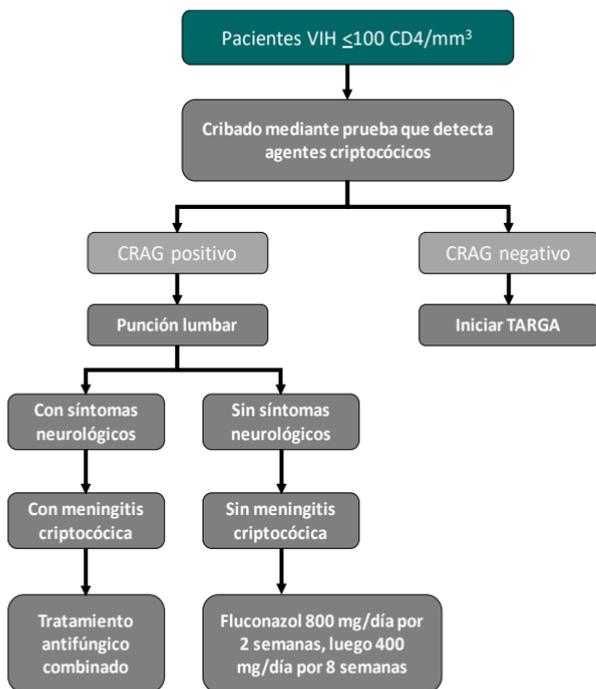


FIGURA 2. Algoritmo para el manejo de pacientes infectados por VIH e infección criptocócica detectada por pruebas antigénicas



iii. Profilaxis para meningitis criptocócica

No se recomienda de rutina la profilaxis antifúngica para meningitis criptocócica en pacientes VIH positivos con recuentos de linfocitos CD4 <100 células/mm³.¹¹ Sin embargo, cuando el cribado antigénico no es posible, la profilaxis primaria debería ser ofrecida en pacientes VIH positivos con recuentos de linfocitos CD4 <100 células/mm³ y sugerida en aquellos con <200 células/mm³.²⁷

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 (pre-emptive) con fluconazol, en aquellos pacientes asintomáticos. Sin embargo, esta estrategia es controvertida y no está 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*.

Un tema importante es el retrasplante en pacientes que presentaron pérdida del injerto después de la criptococosis. En el trasplante renal, en el cual se puede realizar tratamiento dialítico, se recomienda un año de antifúngico y es necesaria la ausencia de signos y síntomas de la enfermedad, así como cultivos negativos, para indicar un nuevo procedimiento. En los otros tipos de trasplantes, se recomienda retrasplante solamente después de la terapia de inducción de la criptococosis, presencia de cultivos negativos y estabilización o disminución de los títulos antigénicos.¹⁰

VII - Conclusiones

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



Bibliografía

1. Kwon-Chung KJ, Bennett JE, Wickes BL, Meyer W, Cuomo CA, Wollenburg KR, et al. The Case for Adopting the “Species Complex” Nomenclature for the Etiologic Agents of Cryptococcosis. *mSphere*. (2017). 2: e00357-16.
2. Maziarz EK, Perfect JR. Cryptococcosis. *Infect Dis Clin North Am*. (2016). 30:179-206.
3. Perfect JR, Casadevall A. Cryptococcosis. *Infect Dis Clin North Am*. (2002). 16: 837-74.
4. Antinori S. New insights into HIV/AIDS-associated cryptococcosis. *ISRN AIDS*. (2013). 2013:471363.
5. Rajasingham R, Smith RM, Park BJ, Jarvis JN, Govender NP, Chiller TM. Global burden of disease of HIV-associated cryptococcal meningitis: an updated analysis. *Lancet Infect Dis*. (2017). 17:873-81.
6. 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.
7. 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.
8. Pappas PG, Alexander, BD, Andes, DR, Hadley, S, Kauffman, CA, Freifeld, A, et al. Invasive fungal infections among organ transplant recipients: Results of the transplant-associated infection surveillance network (transnet). *Clin Infect Dis*. (2010). 8:1101-11.
9. George IA, Santos CAQ, Olsen MA, Powderly WG. Epidemiology of Cryptococcosis and Cryptococcal Meningitis in a Large Retrospective Cohort of Patients After Solid Organ Transplantation. *Open Forum Infect Dis*. (2017). 4:ofx004.
10. Baddley JW, Forrest GN, Practice ASTIDCo. Cryptococcosis in solid organ transplantation. *Am J Transplant*. (2013).13 Suppl 4:242-9.
11. Negroni R. Cryptococcosis. *Clin Dermatol*. (2012). 30: 599-609.
12. 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.
13. 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.
14. 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.



15. Singh N, Lortholary, O, Dromer, F, Alexander, BD, Gupta, KL, John, GT, et al. Central nervous system cryptococcosis in solid organ transplant recipients: Clinical relevance of abnormal neuroimaging findings. *Transplantation* (2008). 5: 647-51.
16. Husain S, Wagener, MM, Singh, N. *Cryptococcus neoformans* infection in organ transplant recipients: Variables influencing clinical characteristics and outcome. *Emerg Infect Dis.* (2001). 3: 375-81.
17. Brizendine KD, Baddley JW, Pappas PG. Predictors of mortality and differences in clinical features among patients with Cryptococcosis according to immune status. *PLoS One.* (2013). 8: e60431.
18. Osawa R, Alexander BD, Lortholary O, Dromer F, Forrest GN, Lyon GM, et al. Identifying predictors of central nervous system disease in solid organ transplant recipients with cryptococcosis. *Transplantation* (2010). 89:69-74.
19. Kozel TR, Bauman SK. CrAg lateral flow assay for cryptococcosis. *Expert Opin Med Diagn.* (2012). 6: 245-51.
20. Vidal JE, Boulware DR. Lateral flow assay for cryptococcal antigen: an important advance to improve the continuum of HIV care and reduce cryptococcal meningitis-related mortality. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo.* (2015). 57: Suppl 19:38-45.
21. 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. ?
22. Vidal JE, Peixoto de Miranda EJ, Gerhardt J, Croda M, Boulware DR Is it possible to differentiate tuberculous and cryptococcal meningitis in HIV-infected patients using only clinical and basic cerebrospinal fluid characteristics?. *S Afr Med J.* (2017);107: 156-9.
23. 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.
24. World Health Organization. Rapid advice: diagnosis, prevention, and management of cryptococcal disease in HIV- infected adults, adolescents and children. WHO Document Production Services, Geneva, Switzerland. (2011). pp. 1-37. Disponible en: www.who.int/hiv/pub/cryptococcal_disease2011 Accessed 1 April 2012.
25. Molloy SF, Kanyama C, Heyderman RS, Loyse A, Kouanfack C, Chanda D, et al. Antifungal Combinations for Treatment of Cryptococcal Meningitis in Africa. *N Engl J Med.* (2018). 378: 1004-17.
26. Tenforde MW, Shapiro AE, Rouse B, Jarvis JN, Li T, Eshun-Wilson I, et al. Treatment for HIV-associated cryptococcal meningitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;7:CD005647.
27. World Health Organization. Guidelines on the diagnosis, prevention and



- management of cryptococcal disease in HIV-infected adults, adolescents and children: supplement to the 2016 consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection. Geneva: World Health Organization; 2018.
28. 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.
 29. 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.
 30. 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.
 31. 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.
 32. 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.
 33. 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.
 34. 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.
 35. 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.
 36. Rolfes MA, Rhein J, Schutz C, Taseera K, Nabeta HW, Huppler Hullsiek K, et al. Cerebrospinal Fluid Culture Positivity and Clinical Outcomes After Amphotericin-Based Induction Therapy for Cryptococcal Meningitis. *Open Forum Infect Dis.* (2015). 28: ofv157.
 37. Sun HY, Alexander BD, Lortholary O, Dromer F, Forrest GN, Lyon GM, et al. Lipid formulations of amphotericin b significantly improve outcome in solid organ transplant recipients with central nervous system cryptococcosis. *Clin Infect Dis.* (2009). 11: 1721-8.



38. Sun HY, Alexander BD, Huprikar S, Forrest GN, Bruno D, Lyon GM, et al. Predictors of immune reconstitution syndrome in organ transplant recipients with cryptococcosis: implications for the management of immunosuppression. *Clin Infect Dis.* (2015). 60: 36-44.
39. Graybill JR, Sobel J, Saag M, van de Hoort C, Powderly W, Cloud G, et al. Diagnosis and management of increased intracranial pressure in patients with AIDS and cryptococcal meningitis. *Clin Infect Dis.* (2000). 30: 47-54.
40. 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.
41. Manosuthi W, Sungkanupaerph S, Chottanapund S, Tansuphaswadikul S, Chimsuntorn S, Limpanadusadee P, et al. Temporary external lumbar drainage for reducing elevated intracranial pressure in HIV-infected patients with cryptococcal meningitis. *Int J STD AIDS.* (2008). 19: 268-71.
42. 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.
43. 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.
44. Boulware DR, Meya DB, Muzoora C, Rolfes MA, Huppler Hullsiek K, Mubire A, et al. Timing of antiretroviral therapy after diagnosis of cryptococcal meningitis. *N Engl J Med.* (2014). 370: 2487-98.
45. 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.
46. 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.
47. 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.
48. 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.
49. 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.
50. 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.
51. 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.
 52. Longley N, Harrison TS, Jarvis JN. Cryptococcal immune reconstitution inflammatory syndrome. *Curr Opin Infect Dis.* (2013). 26: 26-34.
 53. Vidal JE, Toniolo C, Paulino A, Colombo A, Dos Anjos Martins M, da Silva Meira C, et al. Asymptomatic cryptococcal antigen prevalence detected by lateral flow assay in hospitalised HIV-infected patients in São Paulo, Brazil. *Trop Med Int Health.* (2016). 21: 1539-44.
 54. Frola C, Guelfand L, Blugerman G, Szyld E, Kaufman S, Cahn P, et al. Prevalence of cryptococcal infection among advanced HIV patients in Argentina using lateral flow immunoassay. *PLoS One.* (2017). 12:e0178721.
 55. Ford N, Shubber Z, Jarvis JN, Chiller T, Greene G, Migone C, et al. Cryptococcal antigen screening and preemptive therapy in patients initiating antiretroviral therapy in resource-limited settings: a proposed algorithm for clinical implementation. *CD4 Cell Count Threshold for Cryptococcal Antigen Screening of HIV-Infected Individuals: A Systematic Review and Meta-analysis.* *Clin Infect Dis.* (2018). 66(suppl_2):S152-S159.
 56. Jarvis JN, Govender N, Chiller T, Park BJ, Longley N, Meintjes G, et al. 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.
 57. Williams DA, Kiiza T, Kwizera R, Kiggundu R, Velamakanni S, Meya DB, et al. Evaluation of fingerstick cryptococcal antigen lateral flow assay in HIV-infected persons: a diagnostic accuracy study. *Clin Infect Dis.* (2015). 61: 464-7.
 58. Mamuye AT, Bornstein E, Temesgen O, Blumberg HM, Kempker RR. Point-of-Care Testing for Cryptococcal Disease Among Hospitalized Human Immunodeficiency Virus-Infected Adults in Ethiopia. *Am J Trop Med Hyg.* (2016). 95: 786-92.
 59. Vidal JE, Toniolo C, Paulino A, Colombo AL, Martins MDA, Meira CDS, et al. Performance of cryptococcal antigen lateral flow assay in serum, cerebrospinal fluid, whole blood, and urine in HIV-infected patients with culture-proven cryptococcal meningitis admitted at a Brazilian referral center. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo.* (2018), 60: e1.
 60. Wake RM, Jarvis JN, Harrison TS, Govender NP. Brief Report: Point of Care Cryptococcal Antigen Screening: Pipetting Finger-Prick Blood Improves Performance of immunomycology Lateral Flow Assay. *J Acquir Immune Defic Syndr.* (2018). 15: 574-8.



61. Wake RM, Britz E, Sriruttan C, Rukasha I, Omar T, Spencer DC, et al. High Cryptococcal Antigen Titers in Blood Are Predictive of Subclinical Cryptococcal Meningitis Among Human Immunodeficiency Virus-Infected Patients. *Clin Infect Dis.* (2018). 66: 686-92.
62. Kaplan JE, Vallabhaneni S, Smith RM, Chideya-Chihota S, Chehab J, Park B. Cryptococcal antigen screening and early antifungal treatment to prevent cryptococcal meningitis: a review of the literature. *J Acquir Immune Defic Syndr.* (2015). 68 Suppl 3: S331-9.



Capítulo 08

Coccidioidomycosis

Eduardo Arathoon

Doctor en Medicina. Asociación de Salud Integral, Hospital General San Juan de Dios. Ciudad de Guatemala, Guatemala

Cristina Elena Canteros

Doctora. Servicio Micosis Profundas Departamento Micología. Instituto Nacional de Enfermedades Infecciosas-ANLIS "Dr. Carlos G. Malbrán", Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

I. Epidemiología y ecología de la coccidioidomycosis en América

La coccidioidomycosis es una micosis endémica causada por dos especies fenotípicamente idénticas y sólo diferenciables por métodos moleculares: *Coccidioides immitis* endémico en California y en el estado de Washington en los Estados Unidos y *C. posadasii*, endémico en todo el resto de América.^{1,2} Recientemente, se han reportado casos autóctonos producidos por *C. immitis* en México en Baja California y en Colombia, Sudamérica.^{3,4}

Esta micosis es exclusiva del continente americano y las áreas endémicas se localizan entre los paralelos 40° N y 40 S. El primer caso ocurrió en Argentina en 1892 y fue documentado por Alejandro Posadas.⁶ Actualmente, el país que reporta más casos es EE.UU., donde se estima que se producen 100000 casos nuevos por año y según datos de los CDC el número de casos ha incrementado en los últimos tiempos aunque sigue existiendo subregistros por falta de diagnóstico.⁷ En América Latina, la incidencia de la coccidioidomycosis es desconocida o fragmentada debido a la falta de conciencia clínica y acceso limitado al diagnóstico de laboratorio; a esto se suma que no es una micosis de denuncia obligatoria³. Se han documentado casos en México,⁸ donde se estima que la micosis es tan prevalente como en las áreas endémicas de EE.UU.³ Se han documentado casos en los valles centrales de América Central (Guatemala, Honduras, Nicaragua), en Venezuela, en Colombia, en el nordeste de Brasil, en el noroeste de Paraguay y en la República Argentina.^{3,9,10}

El hongo se encuentra en zonas de climas áridos y semiáridos, con veranos calientes, baja altura sobre el nivel del mar, suelo alcalino, con vegetación xerófila. En el medio ambiente éste se multiplica en periodos de altas precipitación como micelio; cuando a estos periodos le siguen sequías el micelio se fragmenta y se forman elementos de resistencia denominados clamidoartroconidios que son los que ingresan al hospedero susceptible a través de la vía



inhalatoria iniciando la infección.^{8,10} En el hospedero los clamidartroconidios sufren un cambio morfológico convirtiéndose en elementos esféricos denominados esférulas, que cuando maduran, se rompen y liberan las endosporas que van amplificando la infección. Actualmente, se postula que parte del ciclo de vida del hongo está asociado a roedores y armadillos silvestres de las zonas geográficas endémicas que permiten la supervivencia del hongo en la naturaleza cuando las condiciones ambientales son extremas, al morir estos animales reintroducen el hongo al medio ambiente.⁵

II. Clasificación clínica y factores de riesgo para coccidioidomycosis

1. Infección primaria respiratoria

La coccidioidomycosis primaria es asintomática en 60% de las personas recién infectadas, en quienes se puede detectar únicamente por medio de una prueba cutánea positiva (coccidioidina). En el 40% restante, se produce una enfermedad que posee síntomas gripales con tos seca, dolor pleurítico, mialgias, artralgias, fiebres, sudores, anorexia y fatiga, que se desarrolla de una a tres semanas después de la exposición al agente causal. La infección primaria puede estar acompañada de complicaciones mediadas por complejos inmunes, incluyendo artralgias, erupción cutánea macular, eritema multiforme o eritema nodoso. La enfermedad aguda usualmente se resuelve de manera espontánea pero los síntomas pueden persistir por semanas. En 5% de estos pacientes, persisten residuos de enfermedad pulmonar, incluyendo nódulos pulmonares y cavidades. Los pacientes inmunocomprometidos tienden a desarrollar infección pulmonar progresiva, con cavidades de paredes delgadas que pueden romperse causando fístulas broncopleurales y empiema.¹¹⁻¹³

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. Coccidioidomycosis diseminada sin afección del sistema nervioso central

La enfermedad extrapulmonar o diseminada se desarrolla en uno de cada doscientos pacientes y puede afectar la piel, tejidos blandos, huesos, articulaciones y meninges. Las lesiones cutáneas son pápulas verrugosas o placas. La columna vertebral es el sitio más frecuente cuando hay afección ósea, pero también ocurren lesiones líticas en el cráneo, manos, pies, y tibia. El compromiso articular es usualmente monoarticular, y afecta principalmente el tobillo o la rodilla.¹¹⁻¹³ La fungemia por *Coccidioides* es muchas veces fatal y ocurre en pacientes inmunocomprometidos.¹⁴



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.¹⁵ La mortalidad es >90% en un año sin tratamiento. La infección crónica es común. La presencia de hidrocefalia, con o sin infartos, está asociada a una mayor mortalidad.¹⁶

La coccidioidomicosis es una “gran imitadora” con presentaciones que incluyen trombocitopenia inmune, linfadenopatía cervical masiva, abscesos laríngeos o retrofaringeos, endocarditis, pericarditis, peritonitis, hepatitis y urogenital.¹³

El riesgo de diseminación de coccidioidomicosis es mayor en personas de origen afroamericano y asiático (especialmente de origen filipino), embarazadas (especialmente en el último trimestre del embarazo), inmunocomprometidas en tratamiento de quimioterapia, con infección por virus de la inmunodeficiencia humana y bajo tratamientos con inhibidores del factor de necrosis tumoral.^{17–20}

III. Fármacos disponibles para el tratamiento de la coccidioidomicosis

1. *Anfotericina B deoxicolato*: generalmente se reserva para tratamiento de enfermedad severa y rápidamente progresiva. La dosis recomendada es de 0,5 a 1,5 mg/kg/día.
2. *Anfotericina en formulaciones lipídicas*: no han sido estudiadas en forma extensa para coccidioidomicosis, pero pueden ser un recurso útil para indicar dosis mayores con menos toxicidad.
3. *Ketoconazol*: tiene una actividad demostrada en coccidioidomicosis, pero su absorción y tolerancia no son buenas. Ha sido reemplazado por el fluconazol y el itraconazol.
4. *Fluconazol*: probablemente el fármaco más usado debido a su tolerabilidad, a pesar de las recurrencias documentadas con esta medicina. La dosis recomendada es de 400 mg/día, pero se han usado hasta 1200 mg diarios sin complicaciones.
5. *Itraconazol*: hay presentaciones de cápsulas y solución oral, y las dosis son efectivas. La dosis recomendada oscila entre 400 a 600 mg/día. Las recurrencias son menores que con fluconazol.^{21,22} 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.²²
6. *Voriconazol*: es un fármaco efectivo en el tratamiento de esta enfer-



medad, no obstante, solo existen reportes de casos en la literatura y un estudio muy limitado como para poder recomendar su uso.^{23,24} Dosis recomendada: 200 mg por vía oral cada doce horas.

7. *Posaconazol*: un fármaco promisorio para el tratamiento de coccidioidomicosis, sin embargo, solo hay un estudio de 20 pacientes, siendo necesario un estudio de mayor escala.²⁵ La dosis recomendada es de 200 mg cuatro veces por día, o 400 mg dos veces al día.
8. *Isavuconazol*: a pesar su actividad *in vitro* en contra de *Coccidioides* spp., no existe suficiente evidencia para recomendarlo como un fármaco para esta enfermedad.

IV - Herramientas para el diagnóstico de la coccidioidomicosis

El diagnóstico de la coccidioidomicosis se basa inicialmente en la sospecha clínica y en una buena anamnesis del paciente. Una historia de viajes o residencia en áreas endémicas provee una importante clave para el diagnóstico, que puede retrasarse respecto de viajeros a zonas endémicas cuando los médicos tratantes no están familiarizados con la enfermedad.²⁶ Los hallazgos en las radiografías de tórax y otros estudios de imágenes orientan hacia la patología, pero en todos los casos es necesario recurrir al diagnóstico microbiológico. Los especímenes clínicos que se utilizan para el diagnóstico pueden ser de origen respiratorio, aunque puede utilizarse cualquier tipo de muestra dependiendo del cuadro clínico y de las lesiones que presente el paciente.

Diagnóstico clásico

El examen microscópico de los materiales clínicos en fresco con el agregado de hidróxido de potasio (KOH) 10-20% o calcoflúor así como las preparaciones histológicas fijadas e incluidas en parafina permiten observar las características esférulas de diferente tamaño, con paredes gruesas en cuyo interior pueden o no observarse las endosporas.¹² La observación de esférulas con endosporas es patognomónica, sin embargo, a veces en materiales respiratorios se puede observar micelio en los estudios citológicos e histológicos. Este hecho puede dificultar el diagnóstico, puesto que al no observarse las típicas esférulas de *Coccidioides* spp. se puede incurrir en un diagnóstico erróneo de aspergilosis u otras micosis producidas por hongos miceliales monomorfos.²⁷

La tinción más utilizada para observación histológica es la metenammina de plata (Grocott). Las tinciones de PAS (ácido periódico de Schiff) y hematoxilina-eosina, no se consideran tan sensibles. Ocasionalmente, las tinciones de Giemsa, Papanicolau y *Mucicarmin* de Mayer pueden detectar *Coccidioides*. Por su parte, la coloración de Gram no suele colorear las esférulas en los materiales clínicos.

El "*gold standard*" para el diagnóstico de la coccidioidomicosis es el cultivo. *Coccidioides* crece relativamente rápido (de tres a cinco días) en Sabouraud y



en cualquier medio de cultivo utilizado en los laboratorios de microbiología. Independiente de la temperatura de incubación (25°C o 37°C) se observa desarrollo de un micelio tabicado blanquecino grisáceo.

La presencia de artroconidios en forma de barril, de pared gruesa, de 2,5-4,3 x 3-8 µm, libres o intercalados por una célula vacía a lo largo de la hifa se observa después de cinco a diez días de crecimiento y permite la identificación del hongo.

Los clínicos deben notificar al laboratorio cuando se sospecha de coccidioidomicosis para asegurar que se sigan prácticas de bioseguridad apropiadas (manipulación en una cabina de seguridad biológica de tipo II).¹¹ Los cultivos deben ser manejados en nivel 3 de bioseguridad (BSL3), los que en general se encuentran en laboratorios de referencia.²⁸

La identificación de género se realiza por medio conversión dimorfa en medios especiales o pruebas de exoantígeno.²⁹

Las pruebas serológicas son útiles para diagnosticar y monitorear el curso de la enfermedad. Los anticuerpos IgM (aglutininas) puede aparecer inicialmente después de la primera semana y hasta la tercera semana (92%) del inicio del cuadro.³⁰ Los anticuerpos mediados por IgG (fijadores del complemento) aparecen más tarde, a partir de la segunda o tercer semana del inicio de los síntomas y persisten por meses.

La prueba serológica más utilizada es la inmunodifusión radial que es rápida, segura, económica, sencilla y permite diagnosticar el 90% de los casos de coccidioidomicosis, pero la sensibilidad es más baja en pacientes con sida.³⁰

Como método alternativo de diagnóstico la detección de anticuerpos posee un grado de evidencia All según las recomendaciones de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC).³¹

Diagnóstico Molecular

El diagnóstico molecular se basa en técnicas de PCR y secuenciación, esta poco evaluado a partir de materiales clínicos y más orientados a la identificación ya que las pruebas bioquímicas y morfológicas, no permiten reconocer las especies.²

Los marcadores más utilizados en el diagnóstico e identificación molecular de *Coccidioides* spp. son: un fragmento del gen que codifica para el antígeno rico en prolina (Ag2/PRA) y la región ITS del ADNr. Para la detección de la región correspondiente al gen Ag2/PRA PCR-anidada y PCR en tiempo real,³² mientras que para la detección de ITS se utilizan la PCR clásica asociada a secuenciación y la PCR en tiempo real.³³⁻³⁶ Por el momento, los métodos moleculares no son una alternativa válida para detectar presencia de ADN de *Coccidioides* a partir de materiales clínicos ya que su grado de evidencia es BIII;³¹ sin embargo, la secuenciación del gen Ag2/PRA4 y de la región ITS demostraron ser útiles para identificar las especies de *Coccidioides* a partir de cultivos.³⁷



V - Tratamiento (tabla 1)

1 - Tratamiento de la coccidioidomicosis pulmonar

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

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

- a. 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);
- b. existe evidencia de infección severa;³⁰
- c. existe diagnóstico de la enfermedad activa durante el tercer trimestre de embarazo o en el posparto. Durante el embarazo, la anfotericina B es el tratamiento de elección, debido al efecto teratogénico de los triazoles.³⁸

A pesar de que las opiniones varían, al analizar los criterios más importantes de severidad, los indicadores más comúnmente considerados para dar tratamiento son: pérdida de peso >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 hilar prominente o persistente; concentración de anticuerpos mayor a 1:16 por fijación de complemento (FC) en un laboratorio de referencia o un título equivalente;³⁹ falta de respuesta a las pruebas para antígenos a *Coccidioides* (coccidioidina); incapacidad de trabajar o síntomas que persistan por más de dos meses. Las personas descendientes de africanos o filipinos tienen una mayor probabilidad de diseminación, por lo tanto, se debe considerar este factor (B-III). El tratamiento recomendado consiste en el uso de azoles con las dosis recomendadas por un período de tres a seis meses.³⁰

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



es, generalmente, manifestación de fungemia, se deben a evaluar los pacientes para descartar otros focos extrapulmonares que requieran tratamiento (A-III).

Nódulo pulmonar solitario o con una cavidad pulmonar: no requieren terapia antifúngica o resección quirúrgica si no existe inmunosupresión subyacente que lo justifique.³⁰

Cavidad pulmonar: las cavidades pulmonares se desarrollan en aproximadamente 5% de los pacientes después de la neumonía aguda. Estas son típicamente solitarias, cerca de la pleura, con paredes delgadas. Los pacientes son generalmente asintomáticos y, aproximadamente, la mitad se resuelven después de dos años. A veces pueden producir tos, dolor de pecho y hemoptisis. En algunos casos, se puede desarrollar dentro de la cavidad un micetoma o “bola de hongos”. Las rupturas de las cavidades periféricas al espacio pleural son poco frecuentes.⁴⁰ Esta complicación produce neumotórax espontáneo. Radiológicamente se puede observar líquido en el espacio pleural, que puede ser un signo diferencial.⁴⁰

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 a partir de estudios es de 400 mg al día de ketoconazol, itraconazol o fluconazol.²¹ Algunos expertos recomiendan dosis más altas de 2000 mg/día de fluconazol y de 800 mg/día de itraconazol (B-III). La anfotericina B se recomienda como alternativa, cuando las lesiones empeoran rápidamente y están en áreas particularmente críticas como la columna vertebral (B-III). La dosis de anfotericina B deoxicolato es la misma que para la neumonía por *Coccidioides*, pero de mayor duración. Se puede considerar las formulaciones lipídicas en casos de toxicidad de la anfotericina B deoxicolato. Son seguras y tienen menor nefrotoxicidad. Estudios en modelos animales muestran que se pueden utilizar dosis mayores con mejores resultados.^{41,42} Al momento, no hay estudios clínicos extensos en humanos con las fórmulas lipídica de anfotericina B.

En algunos reportes se ha utilizado la combinación de anfotericina B y azoles en pacientes con infección severa, diseminada, progresiva o con falta de respuesta a monoterapia. Si bien la combinación de antifúngicos puede ser de utilidad, hay reportes en el tratamiento de otras micosis en los que se observó antagonismo,⁴³ situación evidenciada *in vitro* con *Coccidioides* spp.⁴⁴

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.⁴⁵⁻⁴⁷ Respecto el uso de anfotericina B, en algunas publicaciones previas a la aparición de fluconazol se la utilizaba como tratamiento inicial, debido a la posibilidad de que las respuestas iniciales fueran más rápidas. La cantidad indicada varía entre 0,1 y 1,5 mg por dosis, comenzando con dosis bajas con aumento diario o semanalmente limitado por la tolerancia (C-III). Entre las complicaciones, se describen la hidrocefalia, que siempre requiere la descompresión por medio de derivación de LCR.⁴⁶ La vasculitis con isquemia, infartos y hemorragias son las complicaciones más graves y, en tales circunstancias, el uso de esteroides es controvertido.⁴⁸

4. Tratamiento de la coccidioidomicosis diseminada en pacientes con sida

Todos los pacientes con VIH y linfocitos CD4+ ≥ 250 células/ μ l con coccidioidomicosis activa deben ser tratados. La terapia debe mantenerse siempre que el recuento de CD4 sea ≥ 250 células/ μ l.⁴⁹⁻⁵¹ 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.⁵² Profilaxis de coccidioidomicosis diseminada en pacientes trasplantados: el riesgo de coccidioidomicosis en pacientes con trasplantes de órganos sólidos que viven en zonas endémicas es del 4% al 9%.⁵³ 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.⁵³ (ver tabla)

Tabla 1. Tratamiento de las diferentes formas clínicas de coccidioomicosis

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: <ul style="list-style-type: none"> • inmunosuprimidos, postrasplante, malignidad hematológica o terapias (esteroides, antagonistas de TNF-α); • embarazo 3er trimestre; • diabetes mellitus; • títulos de AC de fijación del complemento >1:16; • infiltrados pulmonares importantes; 	Severidad moderada o ligera: <ul style="list-style-type: none"> • itraconazol solución 200 mg, po bid; • fluconazol 400 mg po q 24h durante tres a seis 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. 	Curación de 0 a 70% con anfotericina B, la respuesta a azoles es similar. Itraconazol es ligeramente mejor en infección ósea. ²² La recurrencia después de tratamiento es de 40%, más frecuente si el título de fijación del complemento es \geq 1:256 al inicio del tratamiento. El seguimiento de los títulos de fijación del complemento es importante al terminar el tratamiento. Si suben, debe reiniciarse el tratamiento. Posaconazol ha sido exitoso en 73% de los pacientes con coccidioomicosis no meningea resistente al tratamiento, no es terapia de primera línea. ²⁵



Forma clínica	Tratamiento primario	Comentarios
<p>Diseminación (identificación de esférulas o cultivo de organismo de úlcera, efusión articular, pus de absceso, biopsia de hueso, etc.).</p>	<p>Algunos expertos utilizan anfotericina B y fluconazol en combinación para enfermedad progresiva severa, no hay evidencia científica suficiente. Se recomienda consulta con especialista: cirujía, podría requerirse. En pacientes VIH+ es recomendable tratamiento supresivo de por vida o hasta que los linfocitos CD4 sean ≥ 250. Se recomienda fluconazol 200 mg po q 24h o itraconazol 200 mg po bid.</p>	<p>En el embarazo anfotericina B se prefiere durante infección del primer trimestre (por teratogenicidad de los azoles), los azoles parecen ser seguros en el segundo tercer trimestre. Fluconazol es preferido en la lactancia.</p>
<p>Meningitis</p>	<p>Primario: fluconazol 400-1000 mg po q 24h indefinidamente. Segunda elección: anfotericina B IV 0,6-1 mg/kg/ día + 0,1-0,3 mg intratecal diario por reservorio o itraconazol 400 mg q 24h o voriconazol (no hay evidencia suficiente).</p>	
<p>Niños</p>	<p>Fluconazol (po) (dosis pediátrica no establecida, 6 mg por kg q 24h se usa).</p>	



Bibliografía

1. Marsden-Haug N, Hill H, Litvintseva AP, et al. *Coccidioides immitis* identified in soil outside of its known range - Washington, 2013. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2014;63(20):450. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4584917>.
2. Fisher MC, Koenig GL, White TJ, Taylor JW. Molecular and phenotypic description of *Coccidioides posadasii* sp. nov., previously recognized as the non-California population of *Coccidioides immitis*. Mycologia. 94(1):73-84. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21156479>.
3. Laniado-Laborín R, Arathoon EG, Canteros C, Muñoz-Salazar R, Rendon A. Coccidioidomycosis in Latin America. Med Mycol. 2019; 57(Supplement_1):S46-S55. doi:10.1093/mmy/myy037
4. Canteros CE, Vélez HA, Toranzo AI, et al. Molecular identification of *Coccidioides immitis* in formalin-fixed, paraffin-embedded (FFPE) tissues from a Colombian patient. Med Mycol. 2015;53(5):520-527. doi:10.1093/mmy/myv019
5. Brown J, Benedict K, Park BJ, Thompson GR, III. Coccidioidomycosis: epidemiology. Clin Epidemiol. 2013;5:185-197. doi:10.2147/CLEP.S34434
6. Posadas A. Un nuevo caso de micosis fungoidea con posrospemias. Ann Cir Med Argent. 1892;15:585-597.
7. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Valley fever (Coccidioidomycosis) Statistics. CDC.
8. Kolivras KN, Comrie AC. Modeling valley fever (coccidioidomycosis) incidence on the basis of climate conditions. Int J Biometeorol. 2003;47(2):87-101. doi:10.1007/s00484-002-0155-x
9. Fisher FS, Bultman MW, Pappagianis D. Operational Guidelines (Version 1.0) for Geological Fieldwork in Areas Endemic for Coccidioidomycosis (Valley Fever); 2000.
10. Laniado-Laborin R. Expanding understanding of epidemiology of coccidioidomycosis in the Western hemisphere. Ann NY Acad Sci. 2007;1111:19-34. doi:10.1196/annals.1406.004
11. Anstead GM, Graybill JR. Coccidioidomycosis. Infect Dis Clin North Am. 2006;20(3):621-643. doi:10.1016/j.idc.2006.06.005
12. Saubolle MA, McKellar PP, Sussland D. Epidemiologic, clinical, and diagnostic aspects of coccidioidomycosis. J Clin Microbiol. 2007;45(1):26-30. doi:10.1128/JCM.02230-06
13. Anstead G, Cadena-Zuluaga J. Coccidioidomycosis: Recognizing the Varied Clinical Presentations. Vol 26.; 2009.
14. Rempe S, Sachdev MS, Bhakta R, Pineda-Roman M, Vaz A, Carlson RW. *Coccidioides immitis* fungemia: clinical features and survival in 33 adult patients. Heart Lung. 36(1):64-71. doi:10.1016/j.hrtlng.2006.10.001
15. WILLIAMS PL. Coccidioidal Meningitis. Ann NY Acad Sci. 2007;1111(1):377-384. doi:10.1196/annals.1406.037



16. Arsura EL, Johnson R, Penrose J, et al. Neuroimaging as a Guide to Predict Outcomes for Patients with Coccidioidal Meningitis. *Clin Infect Dis.* 2005;40(4):624-627. doi:10.1086/427215
17. Chiller TM, Galgiani JN, Stevens DA. Coccidioidomycosis. *Infect Dis Clin North Am.* 2003;17(1):41-57, viii. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12751260>.
18. Stevens DA. Coccidioidomycosis. *N Engl J Med.* 1995;332(16):1077-1082. doi:10.1056/NEJM199504203321607
19. Drutz DJ, Catanzaro A. Coccidioidomycosis. Part II. *Am Rev Respir Dis.* 1978;117(4):727-771. doi:10.1164/arrd.1978.117.4.727
20. Drutz DJ, Catanzaro A. Coccidioidomycosis. Part I. *Am Rev Respir Dis.* 1978;117(3):559-585. doi:10.1164/arrd.1978.117.3.559
21. Tucker RM, Denning DW, Arathoon EG, Rinaldi MG, Stevens DA. Itraconazole therapy for nonmeningeal coccidioidomycosis: Clinical and laboratory observations. *J Am Acad Dermatol.* 1990;23(3):593-601. doi:10.1016/0190-9622(90)70261-F
22. Galgiani JN, Catanzaro A, Cloud GA, et al. Comparison of oral fluconazole and itraconazole for progressive, nonmeningeal coccidioidomycosis. A randomized, double-blind trial. *Mycoses Study Group. Ann Intern Med.* 2000;133(9):676-686.
23. Freifeld A, Proia L, Andes D, et al. Voriconazole use for endemic fungal infections. *Antimicrob Agents Chemother.* 2009;53(4):1648-1651. doi:10.1128/AAC.01148-07
24. Prabhu RM, Bonnell M, Currier BL, Orenstein R. Successful treatment of disseminated nonmeningeal coccidioidomycosis with voriconazole. *Clin Infect Dis.* 2004;39(7):e74-7. doi:10.1086/424019
25. Catanzaro A, Cloud GA, Stevens DA, et al. Safety, Tolerance, and Efficacy of Posaconazole Therapy in Patients with Nonmeningeal Disseminated or Chronic Pulmonary Coccidioidomycosis. *Clin Infect Dis.* 2007;45(5):562-568. doi:10.1086/519937
26. Panackal AA, Hajjeh RA, Cetron MS, Warnock DW. Fungal Infections among Returning Travelers. *Clin Infect Dis.* 2002;35(9):1088-1095. doi:10.1086/344061
27. Muñoz-Hernández B, Martínez-Rivera MA, Palma Cortés G, Tapia-Díaz A, Manjarrez Zavala ME. Mycelial forms of *Coccidioides* spp. in the parasitic phase associated to pulmonary coccidioidomycosis with type 2 diabetes mellitus. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2008;27(9):813-820. doi:10.1007/s10096-008-0508-4
28. Richardson J, Barkley WE, Richmond DJ, Mckinney RW. Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories.
29. Wheat LJ. Approach to the diagnosis of the endemic mycoses. *Clin Chest Med.* 2009;30(2):379-89, viii. doi:10.1016/j.ccm.2009.02.011
30. Galgiani JN, Ampel NM, Catanzaro A, Johnson RH, Stevens DA, Williams PL. Practice Guidelines for the Treatment of Coccidioidomycosis. *Clin In-*



- fect Dis. 2000;30(4):658-661. doi:10.1086/313747
31. Ayats J, Martín-Mazuelos E, Pemán J, et al. Recomendaciones sobre el diagnóstico de la enfermedad fúngica invasora de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC). Actualización 2010. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2011;29(1):39.e1-39.e15. doi:10.1016/j.eimc.2010.08.005
 32. Bialek R, Kern J, Herrmann T, et al. PCR assays for identification of *Coccidioides posadasii* based on the nucleotide sequence of the antigen 2/proline-rich antigen. *J Clin Microbiol*. 2004;42(2):778-783. doi:10.1128/JCM.42.2.778-783.2004
 33. Johnson SM, Simmons KA, Pappagianis D. Amplification of coccidioidal DNA in clinical specimens by PCR. *J Clin Microbiol*. 2004;42(5):1982-1985. doi:10.1128/JCM.42.5.1982-1985.2004
 34. Binnicker MJ, Buckwalter SP, Eisberner JJ, et al. Detection of *Coccidioides Species* in Clinical Specimens by Real-Time PCR. *J Clin Microbiol*. 2007;45(1):173-178. doi:10.1128/JCM.01776-06
 35. Vucicevic D, Blair JE, Binnicker MJ, et al. The Utility of *Coccidioides* Polymerase Chain Reaction Testing in the Clinical Setting. *Mycopathologia*. 2010;170(5):345-351. doi:10.1007/s11046-010-9327-0
 36. Gago S, Buitrago MJ, Clemons K V., Cuenca-Estrella M, Mirels LF, Stevens DA. Development and validation of a quantitative real-time PCR assay for the early diagnosis of coccidioidomycosis. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2014;79(2):214-221. doi:10.1016/j.diagmicrobio.2014.01.029
 37. Johnson SM, Carlson EL, Pappagianis D. *Coccidioides Species* Determination: Does Sequence Analysis Agree with Restriction Fragment Length Polymorphism? *Mycopathologia*. 2015;179(5-6):373-379. doi:10.1007/s11046-014-9857-y
 38. Bercovitch RS, Catanzaro A, Schwartz BS, Pappagianis D, Watts DH, Ampel NM. Coccidioidomycosis During Pregnancy: A Review and Recommendations for Management. *Clin Infect Dis*. 2011;53(4):363-368. doi:10.1093/cid/cir410
 39. Pappagianis D, Zimmer BL. Serology of coccidioidomycosis. *Clin Microbiol Rev*. 1990;3(3):247-268. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2200605>.
 40. Galgiani JN, Ampel NM, Blair JE, et al. Coccidioidomycosis. *Clin Infect Dis*. 2005;41(9):1217-1223. doi:10.1086/496991
 41. Clemons K V., Stevens DA. Efficacies of amphotericin B lipid complex (ABLC) and conventional amphotericin B against marine coccidioidomycosis. *J Antimicrob Chemother*. 1992;30(3):353-363. doi:10.1093/jac/30.3.353
 42. Clemons K V, Sobel RA, Williams PL, Pappagianis D, Stevens DA. Efficacy of intravenous liposomal amphotericin B (AmBisome) against coccidioidal meningitis in rabbits. *Antimicrob Agents Chemother*. 2002;46(8):2420-2426. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12121913>.
 43. Steinbach WJ, Stevens DA, Denning DW. Combination and Sequential Antifungal Therapy for Invasive Aspergillosis: Review of Published *In Vitro*



- and *In Vivo* Interactions and 6281 Clinical Cases from 1966 to 2001. *Clin Infect Dis*. 2003;37(s3):S188-S224. doi:10.1086/376524
44. Stevens DA. Drug interactions of caspofungin (C) with conventional agents against pathogens of endemic mycoses [abstract M-863]. In: Program and Abstracts of the 42nd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (San Diego). Washington, DC; 2002.
 45. Tucker RM, Denning DW, Dupont B, Stevens DA. Itraconazole therapy for chronic coccidioidal meningitis. *Ann Intern Med*. 1990;112(2):108-112. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2153012>.
 46. Mathisen G, Shelub A, Truong J, Wigen C. Coccidioidal Meningitis. *Medicine (Baltimore)*. 2010;89(5):251-284. doi:10.1097/MD.0b013e3181f378a8
 47. Stevens DA. Comments on coccidioidal meningitis. *Clin Infect Dis*. 2006;43(3):385.
 48. Williams PL. Vasculitic complications associated with coccidioidal meningitis. *Semin Respir Infect*. 2001;16(4):270-279.
 49. Masannat FY, Ampel NM. Coccidioidomycosis in Patients with HIV-1 Infection in the Era of Potent Antiretroviral Therapy. *Coccidioidomycosis Potent ART Era • CID*. 2010(1):50. doi:10.1086/648719
 50. 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(4):245-250. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10421859>.
 51. Ampel NM, Dols CL, Galgiani JN. Coccidioidomycosis during human immunodeficiency virus infection: results of a prospective study in a coccidioidal endemic area. *Am J Med*. 1993;94(3):235-240.
 52. 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(4):1428-1434. doi:10.1086/315401
 53. Blair JE, Logan JL. Coccidioidomycosis in Solid Organ Transplantation. *Clin Infect Dis*. 2001;33(9):1536-1544. doi:10.1086/323463



Capítulo 09

Esporotricosis

Beatriz Bustamante

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

Silvio Alencar Marques

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

I. Introducción

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

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

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

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

Habitualmente, la adquisición de *S. schenckii* ocurre a partir de inoculación por trauma (localizaciones cutáneas y articulares) con material contaminado como astillas, musgo, espinas o heno; por mordedura o rasguño de un animal con patas, pico, boca u otra parte de su cuerpo contaminada con el agente etiológico; por vía aérea mediante inhalación de las conidias (forma pulmonar).

La esporotricosis es transmitida también por el gato doméstico (*Felis catus*), esta forma fue reportada inicialmente en el año 1982 en Estados Unidos de América y en América Latina en 1993.^{12,13} A partir del año 1998 aparecen los primeros reportes de la epidemia de esporotricosis como zoonosis, localizada en la región metropolitana de Río de Janeiro (Brasil) afectando a miles de personas.¹⁴⁻¹⁶ También se reportan casos en otras regiones de Brasil y de América del Sur.^{17,18} El gato doméstico afectado por esporotricosis desarrolla múltiples lesiones cutáneas sistémicas, diseminación posterior y si no es tratado muere.

Se estima que la cantidad de lesiones cutáneas y mucosas es proporcional a la



carga fúngica del animal y que serían la fuente de contagio de los humanos. La presentación clínica en el hombre de las formas adquiridas por estas vías es diferente de la esporotricosis clásica y son las mujeres y los niños la población más afectada.¹⁹

Una vez adquirido el hongo por cualquiera de estas vías, puede diseminarse a otros órganos por continuidad o por vía hematógena. Entre el 21% y el 89% de los pacientes recuerdan haber tenido algún trauma con localización cutánea previo al inicio de la enfermedad.^{20,21}

Los siguientes son factores de riesgo para la localización pulmonar y la forma sistémica: alcoholismo; infección por VIH; *diabetes mellitus*; cirrosis hepática; casos esporádicos posteriores a trasplante renal y del uso de tacrolimus o esteroides.²²⁻²⁶ Sobre la patogénesis de la enfermedad, se sabe que la propiedad de adhesión del hongo a las células del huésped es decisiva para el inicio de la diseminación de la enfermedad. Además, investigaciones anteriores han sugerido que la presencia de melanina en la pared celular de las conidias de *S. schenckii* podría proteger a estas conidias de la agresión de los macrófagos del huésped, así como del daño oxidativo.²⁷⁻²⁸ Los estudios en ratas han mostrado que un aislado pigmentado logró mayor capacidad de invasión en el tejido que el aislado albino, y promovió la formación de granulomas multifocales.²¹ Recientemente, se ha encontrado que existen diferentes grados de virulencia entre las especies *S. schenckii* s. str., *S. brasiliensis* y *S. globosa*; y que la disminución de células CD8+ *T cells* en sangre de pacientes con esporotricosis estaría asociada con la severidad de la enfermedad.³⁰⁻³²

II. Manifestaciones clínicas

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

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

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

Presenta síntomas respiratorios y sistémicos inespecíficos con registro en la radiología de imágenes cavitadas.²²

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. Las articulaciones más afectadas son rodilla, muñeca y codo, que presentan tumefacción y dolor articular.

La afección ósea también es una presentación inusual. Osteomielitis por *S.*



schenkii se presenta sobre todo en personas de sexo masculino, con una edad promedio de 46 años, con antecedente de trauma o presencia de alguna inmunosupresión que puede incluir infección por VIH o alcoholismo. Cualquier hueso puede ser afectado, localizándose la enfermedad con mayor frecuencia en la tibia, seguida por los huesos de la mano.³³⁻³⁵

Las formas sistémica y meníngea son poco frecuentes. Aparecen en pacientes con alguna comorbilidad como infección por VIH, malignidad hematológica o trasplante renal y está en relación directa a la intensidad de la epidemia de determinada región.^{23,36,37}

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*.³⁸ La identificación de la especie prevalente es importante para la adecuada correlación clínica y respuesta terapéutica entre las diversas especies.

La prueba de ELISA, que utiliza la fracción antigénica denominada SsCBF (*Sporothrix schenkii* 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.³⁹

IV. Diagnóstico diferencial

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

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

La forma cutánea diseminada se presenta con múltiples lesiones polimorfas no dolorosas (pápulas, úlceras, úlcero-necróticas, nódulos, placas,) en diferentes partes del cuerpo; y debe ser diferenciada de lesiones presentes en otras infecciones fúngicas (dermatofitosis, paracoccidioidomycosis, histoplasmosis),



inflamatorias (vasculitis, pioderma gangrenoso, psoriasis, prurigo nodular) o de infección por *Mycobacterium* spp.

V. Tratamiento

Todos los pacientes necesitan algún tipo de tratamiento ya que la resolución espontánea de la forma cutánea es rara.⁴⁰ No hay suficientes estudios clínicos adecuadamente diseñados para evaluar los tratamientos de esta enfermedad y sus variantes clínicas. Las recomendaciones se sustentan en datos de ensayos clínicos de etiqueta abierta, estudios retrospectivos unicéntricos, estudios para encontrar la dosis y en opiniones de expertos.

Antifúngicos disponibles y eficacia clínica

- *Ioduro de potasio en solución saturada (IKSS)*: en América Latina, en ciudades de Brasil, Perú, Venezuela, Colombia y Guatemala, continúa siendo usado como primera opción.^{6,8,10,11} Sólo es efectivo para las formas cutáneas de esporotricosis y su bajo costo hace que sea el tratamiento de elección en países en vías de desarrollo. La mayoría de los pacientes con la enfermedad cutánea curan antes del tercer mes de tratamiento. Los eventos adversos más frecuentes son náuseas, vómitos, dolor abdominal y sabor metálico. Se describen eventos adversos serios que motivan la suspensión del tratamiento en un 7% de los casos, como urticaria o eritema nodoso leproso.⁴¹ Se ha comparado dos esquemas de administración de dosis única diaria y de tres dosis al día, con eficacia similar (89% vs. 89,7% de cura), y sin diferencia significativa en la frecuencia de eventos adversos. El esquema de una sola dosis podría aumentar la adherencia a esta terapia.⁴¹
- *Itraconazol*: es el fármaco de elección para la forma cutánea.⁴² Su alto costo limita el uso generalizado en las áreas con gran presencia de casos. No existe ensayos clínicos multicéntricos. Estudios publicados en Brasil con dosis de 100 mg de itraconazol mostraron una tasa de cura del 80% al 92% con un tiempo promedio de tratamiento de 84 días.⁴³⁻⁴⁵ Hay reportes de Japón, Uruguay y Colombia que, con la misma dosis, registran respuestas del 86,6% al 100%, con un tiempo de curación de entre 57 y 130 días.⁴⁶⁻⁴⁹ Otros estudios evaluaron itraconazol a dosis de 200 mg/día en un número pequeño de pacientes, con eficacia del 79,2% al 91,7% a los tres y seis meses, con un tiempo promedio para lograr la cura de 84 y 38 días respectivamente.^{49,50} La administración de itraconazol en pulsos fue estudiada en series pequeñas. Se evaluaron la eficacia y seguridad de pulsos de 200 mg de itraconazol dos veces al día por una semana, seguidos de tres semanas sin terapia, repitiendo el esquema hasta la cura, comparando

con 100 mg de itraconazol dos veces al día. La eficacia y la seguridad en ambos esquemas fueron similares. No se encontró diferencia estadísticamente significativa ($p > 0,05$).^{23,50} Aunque itraconazol no ha sido evaluado en las formas extracutáneas o sistémicas de esporotricosis, su uso se recomienda en aquellos pacientes no inmunocomprometidos que presentan las formas clínicas osteoarticular y pulmonar no severa.⁴²

- **Terbinafina:** es el único fármaco que ha sido evaluado en un estudio multicéntrico, aleatorizado y doble ciego, en dosis de 500 y 1000 mg/día en pacientes con enfermedad cutánea. En este estudio, el porcentaje de cura fue estadísticamente mayor en el grupo de 1000 mg/día (87% vs. 52%), y las recaídas a los seis meses de seguimiento ocurrieron en el grupo que recibió 500 mg/día.⁵²

La dosis de 250 mg/día fue comparada con itraconazol 100 mg/día en un estudio unicéntrico en 55 pacientes con esporotricosis cutánea, siendo la tasa de repuesta de 92,7%, similar a la del grupo de itraconazol.³⁷ Una efectividad de 86% fue descrita en pacientes que tenían contraindicado el itraconazol.⁵³ No existen reportes del uso de terbinafina en las formas extracutáneas o diseminadas y sistémicas.

- **Fluconazol:** no se recomienda para el tratamiento de esporotricosis. Los estudios *in vitro* han mostrado ausencia de la actividad de fluconazol contra las especies de *Sporothrix*^{54,55} aunque hay reportes de tratamientos de casos aislados curados con dosis de 150-200 mg/semana.⁵⁶⁻⁵⁸
- **Anfotericina B:** disponible como deoxicolato o formulación lipídica, ha mostrado tener variable actividad *in vitro* contra diferentes especies del género *Sporothrix*.⁵⁵ Se recomienda su uso en casos de localización extracutánea o en pacientes con la forma sistémica, en inmunocomprometidos y en enfermedad severa.
- **Posaconazol y voriconazol:** ninguno de estos dos nuevos azoles ha sido hasta el momento evaluado en esta enfermedad en humanos. Estudios *in vitro* han encontrado que posaconazol tiene una mejor actividad en relación con anfotericina B e itraconazol contra cepas de *S. schenckii*, mientras voriconazol tiene pobre actividad contra este hongo.⁵⁹⁻⁶¹
- **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°C 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 fijadas.



VI. Recomendaciones de tratamiento

Recomendaciones para el tratamiento de esporotricosis cutánea en adultos:

- El tratamiento de elección es 100-200 mg/día de itraconazol, hasta 15-30 días posteriores a la cura clínica (A-II). En los pacientes que, después de cuatro semanas de itraconazol, no muestren mejoría, se debe verificar su concentración en plasma y, si es necesario, aumentar la dosis a 200 mg dos veces al día (A-II).
- Ioduro de potasio en solución saturada (1 gr/ml), iniciando con cinco gotas tres veces al día, aumentando la dosis diariamente de acuerdo a la tolerancia, a razón de tres gotas adicionales a cada dosis, hasta alcanzar un balance entre mejora clínica y la tolerancia (A-II). La dosis máxima es de 40-50 gotas tres veces al día (no siempre es necesario llegar a esta dosis). Es recomendable administrarla diluida en agua, jugo de frutas o leche para atenuar la irritación gástrica.
- Terbinafina a dosis de 500 mg dos veces al día (A-II). Los pacientes pueden iniciar con dosis de 250 mg diarios y, si después de cuatro semanas de tratamiento, no hay evidencia de mejoría, se aumentará la dosis a 500 o 1000 mg diarios (B-III). El tratamiento de las formas cutáneas debe continuar hasta 15 a 30 días posteriores a la cura clínica de las lesiones.

Recomendaciones para el tratamiento de formas extracutáneas y sistémicas

Forma unifocal pulmonar primaria

El tratamiento quirúrgico con resección completa de la lesión, más tratamiento con itraconazol 400 mg/día, ha mostrado mejores respuestas que la utilización aislada del antifúngico^{22,62} 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.^{63,64}

Se recomienda tratamiento con itraconazol 200 mg dos veces al día concomitante con resección quirúrgica en la enfermedad moderada a grave, con una duración dependiente de la respuesta clínica (B-III). En casos leves, se puede considerar solamente el uso de itraconazol (A-III). En casos severos con rápida progresión de la enfermedad o en pacientes inmunosuprimidos, se sugiere iniciar con anfotericina B deoxicolato a 0,7-1 mg/kg/día hasta observar mejoría, consolidando el tratamiento con itraconazol 200 mg dos veces al día por un mínimo de doce meses (B-III).^{42,65} 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.⁴²



Forma unifocal osteoarticular

En una serie de doce pacientes, se ha utilizado itraconazol en dosis de 200-400 mg, durante seis a doce meses, con recaídas frecuentes.⁵⁷ Por otro lado, la cura clínica reportada al tratar los pacientes con anfotericina B ha sido de entre el 16% y el 74%.^{58,59} Se recomienda itraconazol a dosis de 200 mg dos veces al día hasta por lo menos doce meses (A-III).

Formas meníngeas y sistémicas

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

Situaciones especiales

- **Población pediátrica:** la dosis inicial de IKSS en niños es de una gota tres veces al día, aumentando paulatinamente hasta un máximo de una gota por Kg de peso corporal sin exceder las 40-50 gotas tres veces al día (B-III). La dosis de itraconazol para las formas cutáneas es de 2,5-5 mg/kg dos veces al día hasta un máximo de 200 mg dos veces al día. Si no se observa mejoría, se recomienda monitorera las concentraciones plasmáticas de itraconazol (B-III).
- **Pacientes con infección por VIH:** esporotricosis es una complicación rara en pacientes con infección por VIH. Las recomendaciones se basan solo en reportes de casos.^{15, 62} Debe descartarse compromiso sistémico en estos pacientes.
Se recomienda itraconazol 200 mg/día en pacientes sin enfermedad grave y, cuando no haya respuesta a esta dosis o se presenten lesiones unifocales articulares, la dosis se debe incrementar a 200 mg dos veces al día (B-III). En casos de formas extracutáneas graves o inmunocompromiso severo, se debe iniciar tratamiento con anfotericina B deoxicolato a dosis de 0,7-1 mg/kg/día o en formulación lipídica a dosis de 3-5 mg/kg/día hasta obtener mejoría clínica, continuando con itraconazol a dosis de 200 mg dos veces al día durante doce meses (B-III).
- **Gestantes:** terbinafina, itraconazol e IKSS son considerados fármacos de categoría B, C y D, respectivamente, para las gestantes,⁶³ por lo cual se recomienda que las pacientes con las formas cutáneas inicien el tratamiento por vía oral al finalizar el embarazo. Durante la gestación se puede optar por termoterapia.
- **En caso de esporotricosis diseminada** se puede utilizar anfotericina B (categoría B). No existen datos sobre los efectos en el lactante, sin embargo, por su baja biodisponibilidad oral no causa eventos adver-



sos, pudiendo usarse en las pacientes que dan lactancia materna.

VII. Medidas preventivas

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



Bibliografía

1. Arrillaga-Moncrieff I, Capilla J, Mayayo E, Marimon R, Mariné M, Gené J, et al. Different virulence levels of the species of *Sporothrix* in a murine model. *Clin Microbiol Infect.* (2009). 15: 651-5.
2. Zhou X, Rodrigues AM, Feng P, de Hoog GS. Global ITS diversity in the *Sporothrix schenckii* complex. *Fungal diversity.* (2013). 16: 153-165.
3. Oliveira MME, Almeida-Paes R, Muniz MM, Barros MBL, Gutierrez-Galhardo MC, Zancopé-Oliveira RM. Sporotrichosis caused by *Sporothrix globosa* in Rio de Janeiro, Brazil: case report. *Mycopathologia.* (2010). 169: 359-63.
4. Rodrigues AM, de Hoog S, de Camargo ZP. Emergence of pathogenicity in the *Sporothrix schenckii* complex. *Med Mycol.* (2013). 51: 405-412.
5. Bustamante B, Campos PEC. Endemic sporotrichosis. *Current Opin Infect Dis.* (2001). 14: 145-9.
6. Pappas PG, Tellez I, 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, Pérez de Salazar C, et al. Epidemiology of sporotrichosis in Venezuela. *Int J Dermatol.* (2013). 52: 974-80.
9. Munguía R, Romo Y, Castañeda E, Velázquez M, Espinoza A. Epidemiología de esporotricosis en el Municipio de Huauchinango, Puebla. *Enf Inf Microbiol.* (2007). 27: 38-43.
10. Castro LA. Cutaneous Sporotrichosis: experience of tertiary care hospital in Cali, Colombia. *Iatreia.* (2013). 26: 153-159.
11. Martínez Herrera E, Alas R, Greenberg R, De León S, Arenas G. Esporotricosis: Estudio epidemiológico y micológico de 16 casos en Guatemala. *Dermatológica CMQ.* (2009). 7: 9-12.
12. Read SL, Spearling LC. Feline sporotrichosis. Transmission to man. *Arch Dermatol.* (1982). 118: 429-31
13. Marques SA, Franco SRVS, Camargo RMP, Dias LDF, Haddad Jr V, Fabris VE. Esporotricose do gato doméstico (*Felis catus*): transmissão humana. *Rev Inst Med Trop São Paulo.* (1993). 35: 327-30.
14. De Lima Barros MB, Schubach TM, Galhardo MC, De Oliveira Schubach A, Monteiro PC, Reis RS, et al. Sporotrichosis: an emergent zoonosis in Rio de Janeiro. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* (2001). 96: 777-9.
15. Barros MB, Schubach A de O, Valle ACF, Gutierrez-Galhardo MC, Conceição-Silva M, 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.
16. Gutierrez-Gualhardo MC, Freitas DFS, Valle ACF, Almeida-Paes R, Oliveira



- MME, Zancopé-Oliveira RM, et al. Epidemiological aspects of sporotrichosis epidemic in Brazil. *Curr Fungal Infect Rep.* (2015). 9: 238-45.
17. Madrid IM, Mattei A, Nobre M, Meireles M. Feline sporotrichosis in the Southern región of Rio Grande do Sul, Brazil: clinical, zoonotic and therapeutical aspects. *Zoonoses Public Health.* (2010). 57:151-4.
 18. Chakrabarti A, Bonifaz A, Gutierrez – Galhardo MC, Mochizuki T, Li S. Global epidemiology of sporotrichosis. *Med Mycol.* (2015): 53: 3-14.
 19. Orofino-Costa R, de Macedo PM, Rodrigues AM, Bernardes-Engemann AR. Esporotricose: atualização epidemiológica, etiopatogênica, laboratorial e clínico-terapêutica. *An Bras Dermatol.* (2017). 92:606-20.
 20. 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.
 21. 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.
 22. 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.
 23. 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.
 24. Fonseca-Reyes S, López Maldonado FJ, Miranda-Ackerman RC, Vélez-Gómez E, Álvarez-Iñiguez P, Velarde-Rivera FA, et al. Extracutaneous sporotrichosis in a patient with liver cirrhosis. *Rev Iberoam Micol.* (2007). 24: 41-3.
 25. 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.
 26. 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.
 27. Romero-Martínez R, Wheeler M, Guerrero-Plata A, Rico G, Torres-Guerrero H. Biosynthesis and functions of melanin in *Sporothrix schenckii*. *Infect Immun* (2000). 68: 3696-3703.
 28. Morris-Jones R, Youngchim S, Gómez BL, Aisen P, Hay RJ, Nosanchuk JD, Casadevall A, Hamilton AJ. Synthesis of melanin-like pigments by *Sporothrix schenckii* *in vitro* and during mammalian infection. *Infect Immun.* (2003). 71: 1 4026-4033.
 29. Madrid IM, Xavier MO, Mattei AS, Fernandes CG, Guim TN, Santin R, Schuch LF, Nobre M de O, Araújo Meireles MC. Role of melanin in the pathogenesis of cutaneous sporotrichosis. *Microbes Infect.* (2010). 12: 162-165.
 30. Arrillaga-Moncrieff I, Capilla J, Mayayo E, Marimon R, Mariné M, Gené



- J, et al. Different virulence levels of the species of *Sporothrix* in a murine model. *Clin Microbiol Infect.* (2009). 15: 651-655.
31. Arrillaga-Moncrieff I, Capilla J, Fernández AM, Fariñas F, Mayayo E. Diferencias en la patogenicidad del complejo de especies *Sporothrix* en un modelo animal. *Patología.* (2010). 48: 82-87.
 32. Zhu M, Xu Y, An L, Jiang J, Zhang X, Jiang R. Lower percentage of CD8+ T cells in peripheral blood of patients with sporotrichosis. *Hum Immunol.* (2016). 77: 576-9.
 33. Lederer HT, Sullivan E, Crum-Cianflone NF. Sporotrichosis as an unusual case of osteomyelitis: A case report and review of the literature. *Medical Mycology Case Reports.* (2016). 11: 31-35.
 34. Gladstone JL, Littman ML, Osseous sporotrichosis. Failure of treatment with potassium iodide and sulfadimethoxine and success with amphotericin B. *Am J Med.* (1971). 51: 121-133.
 35. Badley AD, van Scoy RE. Long-term follow-up of multifocal osteoarticular sporotrichosis treated with itraconazole. *Clin Infect Dis.* (1996). 23: 394-5.
 36. 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.
 37. 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.
 38. Oliveira MM, R A-P, Gutierrez-Galhardo MC, et al. Molecular identification of the *Sporothrix schenckii* complex. *Rev Iberoam Micol.* (2014). 31: 2-6.
 39. 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.
 40. 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.
 41. 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.
 42. 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.
 43. 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.
 44. 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.
45. Noguchi H, Hiruma M, Kawada A. Case report. Sporotrichosis successfully treated with itraconazole in Japan. *Mycoses*. (1999). 42: 571-6.
 46. 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.
 47. Restrepo A, Robledo J, Gómez I, Tabares AM, Gutiérrez R. Itraconazole therapy in lymphangitic and cutaneous sporotrichosis. *Arch Dermatol*. (1986). 122: 413-7.
 48. 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.
 49. Song Y, Zhong SX, Yao L, Cai Q, Zhou JF, Liu YY, Huo SS, Li SS. Efficacy and safety of itraconazole pulses vs. continuous regimen in cutaneous sporotrichosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. (201). 25: 302-5.
 50. Bonifaz A, Fierro L, Saúl A, Ponce RM. Cutaneous sporotrichosis. Intermittent treatment (pulses) with itraconazole. *Eur J Dermatol*. (2008). 18: 61-4.
 51. 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.
 52. 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.
 53. 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.
 54. 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.
 55. Ghodsi SZ, Shams S, Naraghi Z, Daneshpazhoooh 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.
 56. Yoshida M, Hiruma M, Tezuka T. A case of sporotrichosis treated successfully with oral fluconazole 200 mg once weekly. *Mycoses*. (1994). 37: 281-3.
 57. 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.



58. Marimon R, Serena C, Gene J, Cano J, Guarro J. In vitro antifungal susceptibilities of five species of *Sporothrix*. Antimicrob Agents Chemother. (2008). 52: 732-4.
59. Espinel-Ingroff A. Comparison of in vitro activities of the new triazole SCH56592 and the echinocandins MK-0991 (L- 743,872) and LY303366 against opportunistic filamentous and dimorphic fungi and yeasts. J Clin Microbiol. (1998). 36: 2950-6.
60. McGinnis MR, Nordoff N, Li RK, Pasarell L, Warnock DW. *Sporothrix schenckii* sensitivity to voriconazole, itraconazole and amphotericin B. Med Mycol. (2001). 39: 369-371.
61. Zagurovskaya M, Alexander M, Koselka H. Primary pulmonary sporotrichosis in an immunocompetent host Am J Case Rep. (2010). 11: 174-17.
62. 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.
63. Pluss JL, Opal SM. Pulmonary sporotrichosis: review of treatment and outcome. Medicine (Baltimore). (1986). 65: 143-153.
64. 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.
65. 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.
66. Howell SJ, Toohey JS. Sporotrichal arthritis in south central Kansas. Clin Orthop Relat Res. (1998). 346: 207-14.
67. Winn RE. A contemporary view of sporotrichosis. Curr Top Med Mycol. (1995). 6: 73-94.
68. Wang JP, Granlund KF, Bozzette SA, Botte MJ, Fierer J. Bursal sporotrichosis: case report and review. Infect Dis. (2000). 31: 615-6.
69. 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.
70. Njoku CJ, Gumeel D. Antifungal Therapy in Pregnancy and Breastfeeding. Curr Fungal Infect Rep. (2010). 4: 62-69.
71. 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.





Capítulo 10

Paracoccidioidomicosis

Rinaldo Poncio Mendes

Médico Infectólogo Botucatu (SP), Brasil

Ángela María Tobón

Medicina Interna. Corporación para Investigaciones Biológicas (CIB)

Medellín, Colombia

I. Etiología y eco-epidemiología

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

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

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

Las áreas endémicas están localizadas alrededor de los bosques tropicales y subtropicales, con temperatura media de 17°C a 24°C y precipitación anual de 2000 a 2999 mm^{3, 6}



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

II. Factores de riesgo y formas clínicas

La interacción entre *Paracoccidioides* spp. y el hombre procede de dos fuentes: la primoinfección, resultado de un contacto inicial con el hongo, generalmente asintomática y/o con sintomatología inespecífica, por lo cual no es diagnosticada y remite espontáneamente en muchos casos. También procede de otra fuente más frecuente, aquella que aparece por la reactivación de focos latentes de infección, y que ha sido observada en pacientes que han emigrado de Latinoamérica hacia Europa o Norte América, donde la enfermedad no es endémica (ver tabla pág. 147).

Actividades que implican la remoción de la tierra, como la agricultura, son el factor de riesgo importante de adquisición de la infección. Las formas clínicas principales son:

1. *Forma aguda o juvenil*, observada en menos del 15% de los casos y caracterizada por compromiso del sistema monofagocítico con crecimiento de hígado, bazo y ganglios linfáticos, acompañado a menudo por múltiples lesiones infiltrativas en piel, a veces costrosas. Esta forma se presenta con mayor frecuencia en menores de 30 años y pacientes con alguna alteración inmune, incluyendo SIDA.
2. *Forma crónica o del adulto*, caracterizada por un importante compromiso pulmonar y lesiones extrapulmonares, principalmente en mucosas, piel y glándula suprarrenal. Esta suele presentarse en cerca del 90% de los casos y probablemente representa reactivación endógena de la infección pasada. Radiológicamente se evidencia un extenso compromiso pulmonar infiltrativo bilateral de tipo alveolar e intersticial en campos medios y basales.
3. *Forma residual o secuelar*, que aparece luego del tratamiento eficaz, y que es consecuencia de la fibrosis que queda en pulmón y mucosas.^{5,8,9,11,12}
4. Las *formas graves de la infección* se presentan con pérdida de peso mayor al 10% del peso corporal total, insuficiencia respiratoria, compromiso del estado general, trastornos en la deglución, síntomas neurológicos y evidencia de compromiso suprarrenal, lo cual obliga a la hospitalización del paciente hasta su estabilización.



III. Diagnóstico

1. Visualización directa del hongo, en preparación en fresco con KOH o calcoflúor

Este método tiene una sensibilidad de 85 a 100%, dependiendo de la prueba, tipo de muestra, forma clínica y estado de tratamiento. Su sensibilidad aumenta con muestras repetidas.^{5,13}

2. Examen histopatológico realizado con tinción de Hematoxilina y Eosina

Permite visualizar los granulomas con estructuras micóticas, algunas de ellas fagocitadas. Con tinción de Gomori o metenamina plata, que es la ideal, se puede visualizar mejor el hongo.^{5,13}

3. Cultivos

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

4. Pruebas inmunológicas

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

Un avance en el serodiagnóstico incluye la detección de anticuerpos contra antígenos recombinantes del *P. brasiliensis*, principalmente gp43, pb27 y proteína HS de 87-kilodalton. La combinación de dos productos recombinantes incrementa la sensibilidad de la prueba a 92% y, su especificidad, a 88%.^{13,15,16} La cuantificación de antígenos permite también hacer seguimiento de la eficacia del tratamiento al verificar que los antígenos disminuyen significativamente. Estas pruebas no están ampliamente disponibles aún ni son comerciales.¹⁵

5. Detección molecular

Las técnicas más comunes empleadas han sido la reacción en cadena de po-



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

IV. Tratamiento (Tablas 1 y 2)

1. Fármacos disponibles

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

2. Formas leves a moderadas

- Estas formas clínicas se pueden tratar de manera ambulatoria con medicación oral. Itraconazol 200 mg por día por seis a nueve meses es una medicación de fácil administración y con buena tolerancia.
- Trimpetroprima/sulfametoxazol. TMP: 160-240 mg - SMX: 800-1200 mg dos veces/día en adultos por doce meses.

3. Formas graves

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

4. Situaciones especiales

- *Embarazo*: los azoles no pueden utilizarse durante el embarazo. En las primeras semanas, se puede usar anfotericina B. TMP/SMX se podrá administrar luego de las cuatro primeras semanas de embarazo y hasta una semana antes del parto, para evitar kernicterus.
- *Insuficiencia renal*: itraconazol oral puede ser utilizado en esta situación. Se metaboliza en hígado y se excreta por bilis.
- *Insuficiencia hepática*: cuando las transaminasas se incrementan más de cuatro veces, se debe ser cuidadoso con los azoles, pudiendo utilizar TMP/SMX.
- *Niños*: TMP/SMX es el fármaco de elección por estar disponible en jarabe. La dosis debe adecuarse, con buena tolerancia y eficacia. Itraconazol solución podrá utilizarse en aquellos países donde se encuentre disponible.



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

5. Papel de nuevos antifúngicos

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

17

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

6. Criterios de curación

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

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

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

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.



Tabla 1. Tratamiento de las diferentes formas clínicas de paracoccidioidomosis

Tratamiento						
Antifúngico	Vía de administración	TMP/SMX Oral/ intravenosa	Anfotericina B deoxicolato	Ketoconazol Oral*	Itraconazol Oral/ intravenosa	Voriconazol Oral/ intravenosa
Duración del tratamiento de acuerdo con el compromiso clínico	Leve: 12 meses Moderado: 18 a 24 meses		Hasta lograr tolerancia oral por parte del paciente	9-12 meses	6-9 meses	6-9 meses
Dosis	Adultos: TMP: 160- 240 mg SMX: 800- 1200 mg Niños: TMP: 8-10 mg/kg SMX: 40-50 mg/kg, dos veces/ día		0,7-1 mg/ kg/día 2 gr dosis total (30 mg/kg dosis total)	400-200 mg/ día	Adultos: 600 mg/día por tres días (dosis de carga). Continuar 200-400 mg/día. Niños: >30/kg de peso y >5 años: 5-10 mg./kg./día	Dosis inicial: 400 mg cada doce horas el primer día. Después, 200 mg cada doce horas. Disminuir al 50% si el peso es <40 kg.
Efectos adversos	Leucopenia Cristales en orina Reacciones de hipersensibilidad		Nefrototoxicidad Hipokalemia Náuseas/ vómitos Fiebre	Hepatotoxicidad Alteración hormonal Náuseas/ vómitos	Náuseas/ vómitos ↑ Triglicéridos ↑ Enzimas hepáticas	Alteración visual ↑ Enzimas hepáticas Brote cutáneo Cefalea
Tasa de respuesta (%)	80%		70%	90%	94-98%	88,6%
Tasa de recaída (%)	30%		25%	11%	3-5%	Ninguna en las primeras ocho semanas de seguimiento
Nivel de evidencia	A115-18		A115-18	A115-20	A115-20	A121

Tabla 2. Clasificación de las formas clínicas 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	Inflamatoria no supurativa	Tumoral, supurativa
Compromiso de otros órganos **	Ausente	Presente (suprarrenales, SNC, digestivo, óseo, etc.)
Niveles séricos de anticuerpos	Bajos	Elevados

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

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



Bibliografía

1. Restrepo A, Gómez BL, Tobón A. Paracoccidioidomycosis: Latin America's own fungal disorder. *Curr Fungal Infect Rep.* (2012). 6 (4): 303-11.
2. Colombo AL, Tobón A, Restrepo A, et al. Epidemiology of endemic systemic fungal infections in Latin America. *Med Mycol.* (2011). 49 (8): 785-98.
3. Teixeira MD, Theodoro RC, Oliveira FF, Machado GC, Hahn RC, Bagagli E, et al. *Paracoccidioides lutzi* sp. nov.: biological and clinical implications. *Med Mycol.* (2013). Jun 14.
4. Restrepo A, Tobón AM. *Paracoccidioides brasiliensis*, (cap 269). In: Mandell GL, Bennett JE, Doling R, editors. *Mandell, Douglas and Bennett's Principles and practice of infectious diseases.* 8th ed. Philadelphia, USA: Elsevier. (2015). p. 2995-3002.
5. Bagagli E, Franco M, Bosco SM, et al. High frequency of *Paracoccidioides brasiliensis* infection in armadillo (*Dasypos novemcinctus*): an ecological study. *Med Mycol.* (2003). 41 (3): 217-23.
6. Restrepo A, McEwen JG, Castañeda E. The habitat of *Paracoccidioides brasiliensis*: how far from solving the riddle? *Med Mycol.* (2001). 39 (3): 232-41.
7. Marques SA. Paracoccidioidomycosis: epidemiological, clinical, diagnostic and treatment up-dating. *An Bras Dermatol.* (2013). 88 (5): 700-11.
8. Nucci M, Colombo AL, Queiroz-Telles FQ. Paracoccidioidomycosis. *Curr Fungal Infect Reports.* (2009). 3 (1): 315-20.
9. Rios-Gonçalves AJ, Londero AT, Terra GMF, et al. Paracoccidioidomycosis in children in the State of Rio de Janeiro (Brazil). Geographic distribution and the study of a "reservarea." *Rev Inst Med Trop São Paulo.* (1998). 40 (1): 11-3.
10. Barreto MM, Marchiori E, Amorim VB, et al. Thoracic paracoccidioidomycosis: radiographic and CT findings. *Radiographics.* (2012). 32 (1): 71-84.
11. Tobón AM, Agudelo CA, Osorio ML, et al. Residual pulmonary abnormalities in adult patients with chronic paracoccidioidomycosis: prolonged follow-up after itraconazole therapy. *Clin Infect Dis.* (2003). 37: 898-904.
12. Teles FR, Martins ML. Laboratorial diagnosis of paracoccidioidomycosis and new insights for the future of fungal diagnosis. *Talanta.* (2011). 85 (5): 2254-64.
13. de Camargo ZP. Serology of paracoccidioidomycosis. *Mycopathologia.* (2008). 165 (4-5): 289-302.
14. Gómez BL, Figueroa JI, Hamilton AJ, et al. Antigenemia in patients with paracoccidioidomycosis: detection of the 87-kilodalton determinant during and after antifungal therapy. *J Clin Microbiol.* (1998). 36 (11): 3309-16.
15. Shikanai-Yasuda MA, Benard G, Higaki Y, et al. Randomized trial with itraconazole, ketoconazole and sulfadiazine in paracoccidioidomycosis. *Med Mycol.* (2002). 40 (4): 411-7.



16. Shikanai-Yasuda MA, Telles Filho FQ, Mendes RP, et al. Consenso em paracoccidiodomicose. *Rev Soc Bras Med Trop.* (2006). 39 (3): 297-310.
17. Froes H, Coligiorne RB. Fundamentals of paracoccidiodomycosis treatment. *Drug Develop Res.* (2011). 72 (6): 528-37.
18. Mendes RP, Negróni R, Arachevala A. Treatment and control of cure. In: Franco M, Lacaz CS, Restrepo A, Del Negro G, eds. *Paracoccidiodomycosis*. Boca Ratón, Fl.: CRC Press. 1994:373–87 Residual Pulmonary Abnormalities in Adult Patients with Chronic Paracoccidiodomycosis: Prolonged Follow-Up after Itraconazole Therapy (PDF Download Available). Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/10412300_Residual_Pulmonary_Abnormalities_in_Adult_Patients_with_Chronic_Paracoccidiodomycosis_Prolonged_Follow-Up_after_Itraconazole_Therapy [accessed Apr 17, 2017].
19. Naranjo MS, Trujillo M, Múnera M, Gómez I, Restrepo A. Treatment of Paracoccidiodomycosis with Itraconazole. *J Med Vet Mycol.* (1990). 28: 67-76. ?
20. Tobón AM, Gómez I, Franco L, Restrepo A. Seguimiento postterapia en pacientes con Paracoccidiodomicosis 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 paracoccidiodomycosis. *Clin Infect Dis.* (2007). 45 (11): 1462-9.
22. Miceli MH, Kauffman CA. Isavuconazole: A New Broad- Spectrum Triazole Antifungal Agent. *Clin Infect Dis.* (2015). Nov 15. 61 (10): 1558-65.
23. Pecanha P, Souza Stella, Falqueto A. Amphotericin B lipid complex in the treatment of severe paracoccidiodomycosis: a case series. *International Journal of Antimicrobial Agents.* 2016. October. 48 (4): 428-430.
24. Mendes RP. The gamut of clinical manifestations. In: Franco M, Lacaz CS, Restrepo-Moreno A, Del Negro G. *Paracoccidiodomycosis*. Boca Ratón: CRC Press. (1994). p. 233-58.





Capítulo 11

Pneumocistosis (*Pneumocystis jirovecii*)

Claudia Frola

Fundación Huésped, Hospital Fernández, Buenos Aires, Argentina

Fernando Riera

Sanatorio Allende, Hospital Córdoba,

Universidad Nacional de Córdoba, Córdoba, Argentina

Silvio Vega

University of South Florida Campus Panamá; University of Arizona, Tucson

Introducción

Pneumocystis es un género de microorganismos ubicuos distribuidos mundialmente, que infectan a muchos hospederos mamíferos, incluyendo el hombre. Inicialmente identificados como protozoarios (del género *Trypanosomas*, 1909), desde 1988 son reconocidos como un género de hongos, en el *phylum Ascomycotas* basado en análisis de 16s ARN ribosomal. Tienen especificidad de hospederos. La especie que infecta el humano es *Pneumocystis jirovecii*. Puede encontrarse como colonizador y productor de enfermedad.

I. Antecedentes históricos

Pneumocystis se identifica como patógeno humano en la década del 40 cuando se observó en pulmones de niños desnutridos afectados con neumonitis de células plasmáticas.

A mediados del siglo XX, *Pneumocystis* fue reconocido como la causa de epidemias de neumonía intersticial en niños prematuros y malnutridos en Europa. Para la década del 60 y 70, *Pneumocystis* fue reportado como agente importante de neumonías (PCP, por sus siglas en inglés) en pacientes con cáncer que recibían quimioterapia. Con la pandemia VIH/SIDA en los 80, las neumonías por PCP aumentaron su frecuencia, produciendo casos graves, siendo la principal causa de muerte en este grupo de pacientes. A pesar que la introducción del tratamiento antirretroviral ha disminuido su frecuencia en pacientes que viven con VIH, aún continúa siendo una de las infecciones oportunistas más comunes en este grupo.¹



El agente fue denominado *Pneumocystis jirovecii*, en honor a Otto Jirovecii, quien lo identificó como una especie exclusiva en humanos y pudo diferenciarlo de *Pneumocystis carinii* (reconocido por Antonio Carinii) que infecta ratas. En la actualidad la neumonía por PCP puede observarse en otros pacientes inmunosuprimidos, como pacientes trasplantados, oncológicos y que utilizan inmunosupresores. También se ha observado como colonizador de una amplia gama de pacientes, incluso trabajadores de la salud, aspecto que requiere consideraciones para evitar la transmisión.¹

II. Biología celular

Estudios filogenéticos han permitido identificar a *Pneumocystis* como un hongo.^{2,3}

Las características propias que diferencian a *Pneumocystis* de otros hongos son:⁴

- Especificidad de especie. *P. jirovecii*, únicamente infecta humanos.
- Ausencia de ergosterol en su pared celular, lo que hace que *Pneumocystis jirovecii* sea resistente a los antifúngicos comunes (azoles y anfotericina B). Estudios genómicos han demostrado la ausencia de genes enzimáticos que participan de la biosíntesis del ergosterol y se ha demostrado que el colesterol es el esteroles más importante de su pared.
- Pleomorfismo de pared frágil en su forma trófica, a diferencia de las paredes rígidas de otros hongos. En los componentes de la pared se han encontrado varias glicoproteínas, sin embargo, en el quiste solo se encuentran β -D-glucanos. Las cadenas de mananos y la quitina, no se han observado en *Pneumocystis*.
- Imposibilidad de cultivarlo *in vitro*. Probablemente, esto se debe a su interacción específica con el hospedero, que le permite obtener algunos nutrientes en esta relación, fenómenos estos que requieren de más estudios para ser entendidos en su complejidad.^{2,3}

Ciclo de vida

Consiste en una fase asexual y una sexual. *Pneumocystis* puede encontrarse en tres diferentes estadios morfológicos:²

- 1- Forma trófica (trofozoito) que puede encontrarse en clusters.
- 2- Forma pre-quística (esporozoito)
- 3- Forma quística (quiste) que contiene muchas esporas, denominados como cuerpos intraquísticos.

Reconociendo que estas denominaciones vienen por su hallazgo inicial como parásito, la forma trófica, representa el estado de levadura en los hongos,



mientras la forma quística son los ascos (esporas) de los *Ascomycetos*.

La forma trófica es pleomórfica y varía en tamaño de 2-10 milimicras, con pared delgada y flexible. Aparece predominando en el pulmón infectado en forma de clústers o grupos fuertemente adheridos a los neumocitos tipo 1. La mayoría de las formas tróficas son haploides, tienen un núcleo rodeado de organelas citoplasmáticas que incluyen, mitocondrias, aparato de Golgi, retículo endoplásmico y vacuolas. Estos trofozoitos se replican asexualmente por fisión binaria. En la fase sexual, dos trofozoitos pueden unirse y desarrollar una forma quística.⁴

Los quistes tienen forma esférica, con tamaños entre 5–8 μm , con pared gruesa, lisa y abundante en β -D-glucanos. La forma quística madura contiene unos ocho cuerpos intraquísticos (esporas) precursores de trofozoitos. Se ha demostrado que el quiste es la forma infecciosa, responsable de la transmisión a nuevos hospederos. Después de la inhalación, los quistes llegan al alveolo donde liberan las esporas que se convierten en formas trófica y comienzan un nuevo ciclo.⁵

III. Transmisión

Pneumocystis jirovecii es comúnmente encontrado en el pulmón del individuo sano, a quien se considera como reservorio natural. La infección ocurre tempranamente en la vida, y se ha documentado su presencia en niños desde los 3 años. La seroconversión ocurre en una gran parte de los niños desde los 12 meses de edad.⁶

La transmisión se produce a través del aire (forma quística), desde el individuo infectado (no necesariamente enfermo) donde se encuentra, al menos en forma transitoria. El microorganismo no se reproduce, ni puede permanecer vivo por mucho tiempo fuera del hospedero. Dada su especificidad de hospedero, no hay duda que *P. jirovecii* solo se transmite entre humanos.⁶

La presencia de *Pneumocystis* o su ADN en el individuo sano se ha denominado, colonización. Este estado, considerado como “portador”, encontrado hasta en un 20% de la población sana, en la mayor parte de los casos determina su transmisión. En pacientes VIH positivos la colonización varía entre 10-68%.⁶ Importantes brotes intrahospitalarios han documentado al personal de salud como colonizados, al igual que a familiares y visitantes de los pacientes. Igualmente se ha demostrado la transmisión nosocomial entre pacientes enfermos y pacientes inmunocomprometido.⁸

Evidencias de infección en neonatos, al igual que en animales recién nacidos, indican que la transmisión vertical es otra posible ruta de infección de *Pneumocystis*.⁹

El establecimiento de la enfermedad es determinado por el balance de la exposición a la carga infecciosa y la inmunidad del hospedero, o el estatus inmunológico del hospedero en el caso de la reactivación del paciente colonizado.¹⁰



IV. Epidemiología

La infección afecta generalmente a individuos inmunocomprometidos infectados por el VIH, pero en los últimos años la población no VIH es un problema creciente.^{11,12}

- *Pacientes infectados por VIH:* PCP afecta en general a individuos que desconocen su serología para VIH, que no buscan atención médica, y que no cumplen o responden al tratamiento antirretroviral (TARV) o profilaxis para *Pneumocystis*. Se estima que afecta anualmente a más de 400000 personas con VIH/SIDA, con una mortalidad de 14%.¹¹ En Estados Unidos de América el porcentaje de pacientes infectados por el VIH dados de alta hospitalaria con PCP disminuyó del 31% al inicio de la epidemia de VIH, al 9% en los años posteriores a la introducción del TARV.¹³ En Latinoamérica la frecuencia de PCP en pacientes VIH positivos oscila entre 6-55%, porcentaje que es variable entre los diferentes países según tasas de diagnóstico de la infección VIH y el acceso al TARV.¹⁴
- *Pacientes no infectados por VIH:* Este grupo se ha incrementado en los últimos años.¹¹ Se incluyen aquí a individuos con cáncer (más específicamente neoplasias malignas hematológicas), trasplantados de células hematopoyéticas o de órganos sólidos, en tratamiento por ciertas afecciones inflamatorias o reumatológicas, o afecciones que afecten a la inmunidad mediada por células.¹² En el mundo se estima que anualmente afecta a 100000 personas y con una mortalidad del 50%.¹¹ La mortalidad estaría relacionada a la mayor respuesta inflamatoria que el huésped desarrolla ante la presencia de *Pneumocystis*.¹⁵ Las medicaciones asociadas con riesgo incrementado son el uso de glucocorticoides en el mes previo de la neumonía y otros inmunosupresores.^{16,17,18}

V. Diagnóstico

Manifestaciones Clínicas

Se pueden clasificar a las manifestaciones clínicas de la siguiente manera:

- Asintomática (colonización)
- Forma pulmonar (95%)
- Forma extrapulmonar (<2,5%)

Forma asintomática es más frecuente en pacientes sin infección por VIH en comparación con aquellos que presentan esta inmunodeficiencia y la ausencia de clínica se describe como un factor predictor independiente de mortalidad.^{18,10}

Tabla 1: Diferencias en la presentación clínica de PCP entre VIH (+) y VIH (-)

	VIH (+)	VIH (-)
Enfermedad marcador de la enfermedad subyacente	SI	Generalmente no
Uso de corticoesteroides previo al diagnóstico de PCP	No	Si
Presentación	Subaguda Progresiva	Aguda
Duración de los síntomas previos al diagnóstico	Prolongada (3 – 5 semanas)	Corta (4 a 5 días)
Hipoxemia	Leve	Frecuentemente severa
Elevación de LDH <ul style="list-style-type: none"> ● Sensibilidad y Especificidad ● Niveles 	Elevada Elevado	Baja Moderados
Líquido del BAL	Elevado número de quistes, pocos neutrófilos	Pocos quistes, muchos neutrófilos.
Mortalidad	17% al 30 %	28% al 53% especialmente trasplantados órganos hematopoyéticos

Referencias: (+): positivo; (-) negativo.

Adaptado de: Cordonnier et al J Antimicrob Chemother. 2016 Sep;71(9):2379-85.

Forma pulmonar, la neumonía es la forma clínica de presentación más frecuente en los huéspedes inmunocomprometidos. Los pacientes con infección por VIH generalmente presentan un curso subagudo de la enfermedad, mientras que los inmunocomprometidos por otras causas, presentan una rápida progresión de la misma con un riesgo incrementado de insuficiencia respiratoria y consecuente mayor mortalidad.¹⁹

Aunque los síntomas y signos son inespecíficos, generalmente una triada acompaña a PCP: disnea progresiva (95%) durante días o semanas, tos no productiva (95%) y fiebre o temperatura subfebril (80-100%).^{20,21} El paciente puede referir fatiga en actividades habituales que anteriormente realizaba con normalidad. A medida que progresa la enfermedad pueden ser frecuentes la pérdida de peso, la taquipnea y la cianosis. La auscultación pulmonar suele reflejar crepitantes finos, a menudo de forma bilateral, aunque un examen pulmonar normal ocurre en el 50% de los casos.²¹

Forma extrapulmonar es infrecuente y se ha asociado con el uso de



profilaxis con pentamidina en aerosol. Puede comprometer cualquier órgano, siendo los ganglios linfáticos el principal sitio extrapulmonar afectado. La vía de diseminación puede ser hematogena, linfática, y también por contigüidad.²²

Las características clínicas difieren entre pacientes con infección por VIH y aquellos con otro tipo de inmunocompromiso. (Tabla 1) En la mayoría de los casos de PCP en contexto de VIH, la falla se desarrolla gradualmente y su evolución es más favorable. De este modo, las tasas de mortalidad varían de un 10-20% entre los pacientes infectados con VIH, a un 30-60% en la población sin VIH.²³ Estas diferencias en las características clínicas se consideran debidas principalmente a una respuesta inmune diferente del huésped.¹⁵

Manifestaciones radiográficas

La radiografía de tórax generalmente evidencia infiltrados intersticiales difusos, simétricos, bilaterales, a menudo perihiliar con patrón en alas de mariposa. Sin embargo, la misma puede ser normal en pacientes con enfermedad temprana y se han informado otros patrones menos comunes, como infiltrados lobares, nódulos pulmonares, neumatoceles, y otros cambios quísticos e incluso presencia de neumotórax.²⁴

La tomografía computada (TC) tiene una alta sensibilidad y es muy útil en aquellos pacientes sintomáticos con radiografía de tórax normal. Se destaca por su frecuencia la presencia de un patrón en vidrio esmerilado, aunque su hallazgo no es patognomónico. Por su alto valor predictivo negativo, una TC normal hace muy poco probable el diagnóstico de PCP.²⁵

Hallazgos de laboratorio clínico

Si bien ningún examen de laboratorio es específico para diagnóstico de PCP, su alteración contribuye fuertemente a la sospecha diagnóstica, estos son:

- **Bajos recuentos de CD4:** la incidencia de PCP generalmente se desarrolla en pacientes infectados por el VIH cuando el recuento de linfocitos T CD4+ disminuye a menos de 200 células/mm³.²⁶
- **Oxigenación:** la presencia de hipoxemia desencadenada con el ejercicio es altamente sugestivo de un diagnóstico de PCP, principalmente en pacientes VIH positivos.²⁷ Así mismo de acuerdo al gradiente alvéolo-arterial de oxígeno se puede clasificar en (A-aO₂) en leve (PaO₂ =70 mmHg o A-aO₂ <35 mmHg), moderada (A-aO₂ =35 y <45 mmHg), o grave (A-aO₂ =45 mmHg).²⁸
- **Lactato deshidrogenasa (LDH):** antes de un tratamiento antirretroviral eficaz, el 90% de los pacientes VIH positivos con PCP presentaban niveles de LDH aumentados. Actualmente se ha intentado relacionar dichos valores con la sobrevida. En este sentido, un aumento de los niveles de LDH, a pesar del tratamiento adecuado, es un signo desfavorable y puede reflejar la gravedad del cuadro.^{19,29} El valor de esta

prueba pierde especificidad en los pacientes no infectados por VIH, donde los valores pueden estar alterados por otros motivos por ej: la enfermedad de base.²³

Diagnóstico Micológico

Tabla 2: Características de las nuevas pruebas diagnósticas en neumonía por *Pneumocystis*

Prueba	Muestras	Ventajas	Desventajas
Métodos Clásicos: Observación Directa. Metenamina plata, azul de toluidina, tinción de Giemsa, Diff-Quik e inmunofluorescencia	Esputo inducido, lavado broncoalveolar, biopsias.	Algunas tienen bajo costo.	Necesita procedimientos invasivos para la obtención de la muestra. Experiencia del laboratorista. Los inmunocomprometidos no VIH, pueden tener carga fúngica menor.
PCR	Gárgaras, esputo inducido, BAL	Se puede utilizar en muestras obtenidas por métodos no invasivos. No requiere laboratorista experimentada. tiene alta sensibilidad.	No en todos los centros. Puede detectar colonización y también neumonía. Baja especificidad.
(1-3) β - D glucano	Suero	No invasivo, no requiere laboratorista experimentado. Buena Sensibilidad y especificidad dependiendo de la población.	Puede detectar otras infecciones fúngicas. Útil como prueba auxiliar.

Adaptado de: Morris, A., & Norris, K. (2012). Colonization by *Pneumocystis jirovecii* and Its Role in Disease. *Clinical Microbiology Reviews*, 25(2), 297-317. doi: 10.1128/cmr.00013-12



Métodos Clásicos

En vista de que *Pneumocystis jirovecii* no ha podido cultivarse en medios ordinarios de laboratorio, su detección se basa en observación directa en tejidos y en muestras mediante tinciones o evidencias moleculares de su presencia. En el 2014, Schildgen y colaboradores, reportaron su cultivo en una línea celular (CuFi-8 cell) pero la misma no ha sido popularizada.³⁰

Tinción con Metenammina de plata. Es la técnica más empleada, la cual tiñe en forma efectiva la pared celular del quiste. La tinción de Giemsa modificada. Se utiliza en la observación de otros estadios del hongo. La sensibilidad de estas tinciones en el esputo inducido varía entre 50-55%. La mejor muestra es el lavado broncoalveolar, considerada el “gold standard” incrementa la sensibilidad. La utilización de tintes fluorescentes o anticuerpos monoclonales marcados con fluoresceína mejora notablemente la observación del hongo.

Métodos Modernos^{31,30,32}

- **1-3 B-D-Glucanos.** Es un marcador serológico útil de la infección. Se trata de un polisacárido presente en la pared del hongo que se libera durante su crecimiento. Tiene una sensibilidad de 90-100%. No es específico, ya que puede encontrarse en la aspergilosis y en algunas candidiasis.
- **PCR.** Una gran cantidad de métodos de amplificación de material genético están apareciendo para el diagnóstico de *Pneumocystis*. Estos métodos, por supuesto, incrementan la sensibilidad de la identificación. qPCR permite la identificación y cuantificación de *P. jirovecii* en muestras respiratorias y sirve para diferenciar colonización de neumonía y monitorear la eficacia terapéutica.
- La detección de anticuerpos específicos contra la glicoproteína Msg (Glicoproteína Mayor de Superficie), determina la presencia de infección y permite la especificidad de especie. También se encuentra en individuos sanos colonizados.

VII - Tratamiento y Profilaxis

El tratamiento debe iniciarse en pacientes con sospecha clínica/radiológica que tienen factores de riesgo conocidos. No se debe esperar hasta tener las pruebas confirmatorias.

En los casos leves el tratamiento se puede realizar con terapia oral de forma ambulatoria a menos que el paciente no tolere la medicación. No existen grandes diferencias en el tratamiento de los pacientes VIH y no infectados por VIH.^{28,33}



Tratamiento de primera línea para pacientes infectados y no infectados por el VIH es 21 días de Trimetoprima-Sulfametoxazol (TMP-SMX).²⁸

- Formas leves y moderadas: TMP 15-20 mg/kg/día y SMX 75-100 mg/kg/día, administrados por vía oral (VO) en 3 dosis.
- Formas graves, TMP 15-20 mg/kg/día y SMX 75-100 mg/kg/día administrados por vía intravenosa (IV) cada 6 a 8 horas con cambio a vía oral cuando el paciente muestra mejoría clínica.

Regímenes alternativos de medicamentos para el tratamiento de la PCP en personas con alergia a las sulfas.

Enfermedad leve a moderada:

- Atavaquone 750 mg, por VO dos veces al día
- TMS 15 mg/kg/día por VO dos veces por día más 100 mg de dapsona por VO todos los días.
- Primaquina 30 mg por VO todos los días, más clindamicina por VO 450 mg cada 6 horas o 600 mg cada 8 horas.

Enfermedad moderada a grave:

- Pentamidina 4 mg/kg IV una vez al día durante 60 minutos
- Primaquina 30 mg por VO todos los días más clindamicina IV 600 mg cada 6 horas o 900 mg cada 8 horas.

Glucocorticoides

La adición de glucocorticoides al tratamiento, ha demostrado mejorar los resultados clínicos y la mortalidad en pacientes VIH positivos con enfermedad moderada a grave. En el caso de los pacientes no infectados por el VIH, los datos sobre el uso de corticoides son más limitados.

La dosis de prednisona debe iniciarse lo antes posible o dentro de las 72 horas posteriores al inicio del tratamiento para la PCP de la siguiente manera:

- 40 mg por VO dos veces al día en los días 1 a 5.
- 40 mg por VO todos los días de 6 a 10.
- 20 mg por VO todos los días del 11 al 21.

La metilprednisona por IV puede administrarse al 75% de la dosis de prednisona si no se tolera la terapia oral. Los pacientes infectados por el VIH que aún no están en ellos deben recibir TARV dentro de las dos semanas posteriores al tratamiento con *Pneumocystis* o cuando estén suficientemente estables como para comenzar el tratamiento

Pautas de profilaxis para inmunocomprometidos

Se recomienda profilaxis primaria a:

- Pacientes con neoplasia maligna y que toman dosis de glucocorticoides mayores de 20 mg diarios durante un mes o más



- Pacientes que han recibido terapias supresoras de la médula ósea o terapias antineoplásicas.
- Pacientes con trasplante de células hematopoyéticas o de órganos sólidos

TMP-SMX es el fármaco de primera línea, y se debe administrar 1 comprimido de doble concentración día de por medio o 1 comprimido de simple concentración por VO diariamente.

Para las personas con alergia a las sulfas, la profilaxis recomendada incluye alguno de los siguientes regímenes:

- Dapsona 100 mg de por VO diariamente.
- Dapsona 50 mg por VO diaria, más pirimetamina 50 mg, más leucovorina 25 mg por VO semanalmente.
- Dapsona 200 mg diariamente, más pirimetamina 75 mg, más Leucovorina 25 mg por VO semanalmente.
- Atovaquone 1500 mg por VO diariamente.
- Atovaquone 1500 mg, más pirimetamina 25 mg, más leucovorin 10 mg por VO diariamente.
- Pentamidina en aerosol 300 mg mensuales a través del nebulizador Respigard II.

VIII – Prevención de la transmisión de *Pneumocystis* relacionada a la atención médica

A pesar de los datos y los conocimientos obtenidos de los estudios de brotes de PCP, el desarrollo y la implementación de recomendaciones integrales para la prevención de la transmisión de *P. jirovecii* relacionada con la atención médica se han retrasado. 34 El uso prudente de las precauciones para evitar la transmisión deben garantizarse para lograr este objetivo. Las medidas disponibles se justifican en el contexto de lo que se sabe actualmente sobre la compleja biología y epidemiología de *P. jirovecii*. A partir de ahí, se pueden deducir estrategias de prevención gradual y práctica para equilibrar los esfuerzos, los costos y las consecuencias negativas de las precauciones de aislamiento con el efecto beneficioso de prevenir la transmisión de *P. jirovecii* relacionada con la atención médica y el desarrollo de la PCP.³⁵ (Tabla 3)



Tabla 3. Recomendaciones para prevenir la transmisión de *Pneumocystis jirovecii* en el hospital.

Hospitalizar a los pacientes con PCP en habitación individual y utilizar mascarara quirúrgica para el transporte de este fuera de la habitación.
Identificar a los contactos directos recientes en riesgo de PCP y si es necesario considerar quimioprofilaxis.
Si se encuentran casos secundarios nuevos con nexo epidemiológico monitorear la aparición de nuevos casos.
En situaciones de casos relacionados (>3) se puede considerar utilizar quimioprofilaxis. Si es factible tipificar molecularmente a los aislamientos de <i>Pneumocystis</i>

Adaptado de: de Boer et al. prevention.Transpl Infect Dis. 2018 Oct;20(5):e12942.



Bibliografía

1. Calderón Sandubete E, Armas Rodríguez Y, Capó de Paz V. *Pneumocystis jirovecii*: cien años de historia. Rev Cubana Medicina Tropical 2011; 63(2):97-116
2. Edman JC, Kovacs JA, Masur H, et al. Ribosomal RNA sequence shows *Pneumocystis carinii* to be a member of the fungi. Nature. 1988; 334(6182): 519–22.
3. Stringer SL, Stringer JR, Blase MA, et al. *Pneumocystis carinii*: sequence from ribosomal RNA implies a close relationship with fungi. Exp Parasitol. 1989; 68(4): 450–61.
4. Liang M, Cissé OH, Kovacs JA. A molecular window into the biology and epidemiology of *Pneumocystis* spp. Clin Microb Rev. 2018; 31:
5. Skalski JH, Kottom TJ, Limper AH. Pathobiology of *Pneumocystis pneumonia*: life cycle, cell Wall and cell signal transduction. FEMS yeast Research. 2015; 15
6. Calderon EJ. Epidemiology of *Pneumocystis* infection in human. Journal de Mycologie medicale. 2009; 19: 270-75
7. Neve G; et al. Nosocomial *Pneumocystis jirovecii* infections. Parasite. 2008; 15:359-65
8. Schmolz S, et al. Molecular evidence of nosocomial *Pneumocystis jirovecii* transmission among 16 patients after kidney transplantation. J Clin Microbiol. 2008; 46: 966-71
9. Montes-Cano MA, et al. Vertical transmission of *Pneumocystis jirovecii* in humans. Emerging Infect Dis. 2009; 15: 125-9
10. Alanio, A., & Bretagne, S. (2017). *Pneumocystis jirovecii* detection in asymptomatic patients: what does its natural history tell us?. F1000research, 6, 739. doi: 10.12688/f1000research.10619.1
11. Fungal Disease Frequency | Gaffi - Global Action Fund for Fungal Infections. (2019). Retrieved from <https://www.gaffi.org/why/fungal-disease-frequency/>
12. Roux A, Canet E, Valade S, et al.: *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in patients with or without AIDS, France. Emerg Infect Dis. 2014, 20:1490-1497. 10.3201/eid2009.131668
13. Kelley CF, et al. Trends in hospitalizations for AIDS-associated *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in the United States (1986 to 2005). Chest 2009; 136:190–197.
14. Calderón EJ, de Armas Y, Panizo MM, Wissmann G. *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in Latin America. A public health problem? Expert Rev Anti Infect Ther. 2013 Jun;11(6):565-70. doi: 10.1586/eri.13.41. PubMed PMID: 23750728.
15. Limper AH, Offord KP, Smith TF, Martin WJ II. *Pneumocystis carinii* pneumonia. Differences in lung parasite number and inflammation in patients with and without AIDS. Am. Rev. Respir. Dis. 1989; 40:1204–1209.



16. Fillatre P, Decaux O, Jouneau S, et al.: Incidence of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia among groups at risk in HIV-negative patients. Am J Med. 2014, 127:1242.e11-1242.e17. 10.1016/j.amjmed.2014.07.010 ?
17. Rey A, Losada C, Santillán J, Fiorentini F, Schiaffino M, Peroni HJ, Giunta D, Barcán L, Waisman G. *Pneumocystis jirovecii* infection in patients with and without HIV: A comparison. Rev Chilena Infectol. 2015 Apr;32(2):175-80.
18. Bienvenu A, Traore K, Plekhanova I, Bossard C, Picot S. *Pneumocystis* pneumonia suspected cases in 604 non-HIV and HIV patients. International Journal of Infectious Diseases. (2016). 46: 11–17
19. Salzer HJF, Schäfer G, Hoenigl M, Günther G, Hoffmann C, Kalsdorf B, et al. Clinical, Diagnostic, and Treatment Disparities between HIV-Infected and Non-HIV-Infected Immunocompromised Patients with *Pneumocystis jirovecii* Pneumonia. Respiration. (2018). DOI: 10.1159/000487713
20. Kales CP, Murren JR, Torres RA, Crocco JA. Early Predictors of In-Hospital Mortality for *Pneumocystis carinii* Pneumonia in the Acquired Immunodeficiency Syndrome. Arch Intern Med. (1987). 147(8):1413-1417
21. Luks AM, Neff MJ, *Pneumocystis jirovecii* pneumonia. Respir Care. (2007). 52: 59-63
22. Ng VL, Yajko DM, Hadley WK. Extrapulmonary pneumocystosis. Clin Microbiol Rev. (1997). 10: 401-18
23. Cordonnier C, Cesaro S, Maschmeyer G, Einsele H, Donnelly JP, Alanio A, Hauser PM, Lagrou K, Melchers WJ, Helweg-Larsen J, Matos O, Bretagne S, Maertens J; Fifth European Conference on Infections in Leukemia (ECIL-5), a joint venture of The European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT), The European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC), the Immunocompromised Host Society (ICHS) and The European LeukemiaNet (ELN). *Pneumocystis jirovecii* pneumonia: still a concern in patients with haematological malignancies and stem cell transplant recipients. J Antimicrob Chemother. 2016 Sep;71(9):2379-85. doi: 10.1093/jac/dkw155. Epub 2016 May 12. PubMed PMID: 27550990.
24. Tasaka S. *Pneumocystis* Pneumonia in Human Immunodeficiency Virus–infected Adults and Adolescents: Current Concepts and Future Directions. Clinical Medicine Insights: Circulatory, Respiratory and Pulmonary Medicine. (2015). 9 (S1): 19–28
25. Hidalgo A, Falcó V, Mauleón S, et al. Accuracy of high-resolution CT in distinguishing between *Pneumocystis carinii* pneumonia and non-*Pneumocystis carinii* pneumonia in AIDS patients. Eur Radiol. (2003). 13: 1179
26. Huang L, Morris A, Limper AH, Beck JM. An official ATS workshop summary: recent advances and future directions in *Pneumocystis* pneumonia. Proc Am Thorac Soc. (2006). 3: 655–64
27. Huang L. Clinical presentation and diagnosis of *Pneumocystis* pneumonia in HIV-infected patients. In: Walzer P, editor. *Pneumocystis* pneumonia. 3^a



- ed. Marcel and Dekker. (2005). 349-406.
28. Panel on Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents. Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: recommendations from the Centers for Disease Control and Prevention, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. (2018).
 29. Zaman MK, White DA. Serum lactate dehydrogenase levels and *Pneumocystis carinii* pneumonia. Diagnostic and prognostic significance. *Am Rev Resp Dis.* (1988). 137:796
 30. Schildgen V, et al. *Pneumocystis jirovecii* can be productively cultured in differentiated CuFi-8 airway cells. *MBio* 5. 2014
 31. Song Y; et al. Recent advances in the diagnosis of *Pneumocystis* pneumonia. *Med Mucol J.* 2016; 57
 32. Morris, A., & Norris, K. (2012). Colonization by *Pneumocystis jirovecii* and Its Role in Disease. *Clinical Microbiology Reviews*, 25(2), 297-317. doi: 10.1128/cmr.00013-12
 33. Maertens J, Cesaro S, Maschmeyer G et al. ECIL guidelines for preventing *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in patients with haematological malignancies and stem cell transplant recipients. *J Antimicrob Chemother* 2016; 71: 2397–404.
 34. Yiannakis EP, Boswell TC. Systematic review of outbreaks of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia: evidence that *P. jirovecii* is a transmissible organism and the implications for healthcare infection control. *J Hosp Infect.* 2016 May;93(1):1-8. doi: 10.1016/j.jhin.2016.01.018. Epub 2016 Feb 10. Review. PubMed PMID: 26996089.
 35. de Boer MGJ, Walzer PD, Mori S. Healthcare related transmission of *Pneumocystis* pneumonia: From key insights toward comprehensive prevention. *Transpl Infect Dis.* 2018 Oct;20(5):e12942. doi: 10.1111/tid.12942. Epub 2018 Jun Review. PubMed PMID: 29873156.



Capítulo 12

Eventos epidemiológicos asociados a infecciones fúngicas

Diego H. Cáceres

ORISE Fellow with the Mycotic Diseases Branch. Division of Foodborne, Waterborne, and Environmental Diseases. Centers for Disease Control and Prevention. Atlanta, GA, USA.

Escuela de Medicina, Universidad del Rosario. Bogotá, Colombia.

Tom M. Chiller

Branch Chief, Mycotic Diseases Branch. Division of Foodborne, Waterborne, and Environmental Diseases. Centers for Disease Control and Prevention. Atlanta, GA, USA.

Introducción

Un evento epidemiológico se define como el incremento significativo del número de casos esperados de una enfermedad en un territorio, población y periodo de tiempo específico, lo cual se podría resumir como la aparición de un evento sanitario que afecte, o pueda afectar, el bienestar de una comunidad.¹⁻³ Para efectos de este capítulo, clasificaremos los eventos epidemiológicos como:

- 1) Brote; incremento en el número de casos de una enfermedad causada por un mismo agente, en un periodo de tiempo estrecho.
- 2) Conglomerado; incremento en el número de casos de una enfermedad, producida por múltiples agentes causales, en un periodo de tiempo más amplio.

A su vez estos brotes/conglomerados epidémicos se clasificarán en dos categorías:

- A) eventos epidemiológicos desarrollados en la comunidad (frecuentemente asociados a brotes) y
- B) eventos epidemiológicos asociados a la atención del paciente y cuidados de la salud (frecuentemente asociados a conglomerados).

La identificación de estos eventos sanitarios son producto de un trabajo multidisciplinario, en el cual se ven incluidos epidemiólogos, laboratoristas, personal de atención de pacientes, profesionales del área del medio ambiente (in-



cluyendo personal veterinario), y personal técnico administrativo. Los sistemas de vigilancia epidemiológica y notificación de enfermedades son cruciales en la identificación de estos eventos. Algunos ejemplos de agencias y niveles de atención claves en estos sistemas de vigilancia y notificación de enfermedades se resumen en la fig. 1.⁴

Vigilancia epidemiológica

Los sistemas mencionados son de gran utilidad en aquellas enfermedades de notificación obligatoria, el listado de enfermedades puede variar incluso en el interior de un país, entre países o regiones geográficas. Es importante resaltar que la gran mayoría de las enfermedades fúngicas no se encuentran incluidas en estos listados de enfermedades de notificación obligatoria, lo cual dificulta la oportuna identificación y rápida respuesta frente a estos eventos epidemiológicos asociados a este tipo de enfermedades. Por ello, es de gran importancia que el personal involucrado en el primer nivel de los sistemas de vigilancia y notificación de enfermedades (Fig. 1), este preparado para identificar y actuar frente a una eventual investigación de un evento epidemiológico. Los aspectos claves para la investigación de eventos epidemiológicos (brotes/ conglomerados), se encuentran resumidos en la Tabla 1.¹⁻³

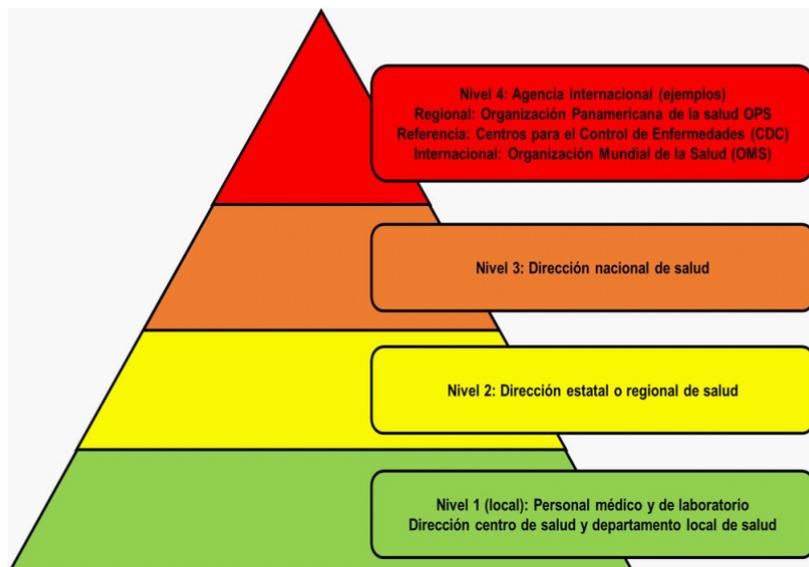


Figura 1. Sistemas de vigilancia y notificación de enfermedades.

Tabla 1. Etapas en la investigación de eventos epidemiológicos

1. Determinar la existencia de un brote
2. Confirmar el diagnóstico
3. Determinar el número de casos
4. Organizar la información en términos de tiempo, lugar y persona
5. Determinar quiénes están en riesgo de enfermarse
6. Hipótesis
7. Análisis de los datos
8. Medidas de control
9. Conclusiones y recomendaciones
10. Informe final

Fuente: PAHO. Capítulo III- Investigación de brotes en las personas. Disponible en: https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=10543:2015-capitulo-iii-investigacion-brotos-personas&Itemid=41414&lang=en

Eventos epidemiológicos asociados a infecciones fúngicas

Las enfermedades fúngicas son producidas por hongos, los cuales afectan principalmente a humanos, animales y vegetales. Muchos de estos agentes se encuentran en el medio ambiente o como parte del microbioma de humanos y animales, por lo cual las fuentes de origen del evento epidemiológico pueden ser múltiples, dando gran relevancia a una buena investigación del evento, que conlleva a identificar el punto de origen de la infección y permite tomar medidas adecuadas de control (Tabla 1).

En el caso de las infecciones fúngicas en humanos, el espectro clínico de éstas es variable, presentándose desde infecciones superficiales en la piel y sus anexos hasta formas invasoras [5]. Algunas de estas enfermedades fúngicas se asocian a micosis endémicas producidas por hongos de los géneros *Histoplasma*, *Paracoccidioides*, *Coccidioides*, *Blastomyces*, *Talaromyces* y *Emergomyces*, las cuales hace unas décadas atrás eran la mayor causa de eventos epidemiológicos.⁶ Estos eventos se desarrollaban principalmente en la comunidad, relacionados, en su gran mayoría, con actividades recreativas, laborales y eventos naturales como tornados, terremotos, tsunamis, entre otros. En la actualidad se ha observado un incrementado en el número de eventos epidemiológicos asociados a la atención del paciente y cuidados de la salud, vinculado a contaminación de medicamentos, instrumental quirúrgico y del ambiente hospitalario (Fig. 2).⁶ A continuación, se describirán en mayor detalle algunos ejemplos de brotes y conglomerados desarrollados en la comunidad y asociados a la atención del paciente y cuidados de la salud (Tabla 2).

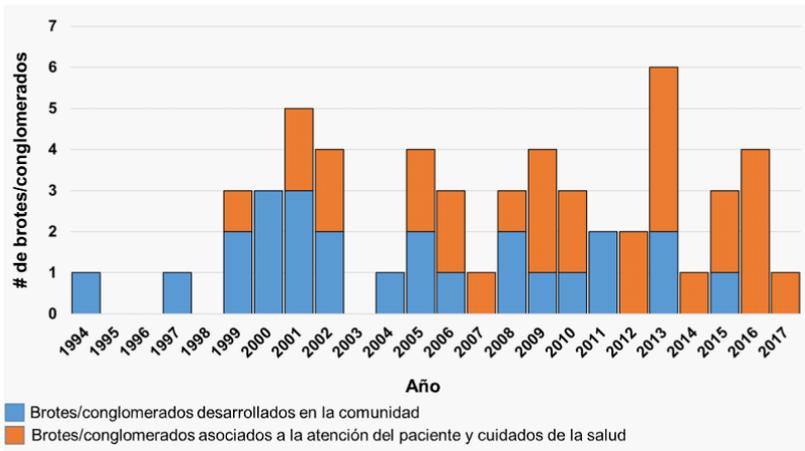


Figura 2. Estudios de brotes Mycotic Diseases Branch, Centers for Disease Control and Prevention (CDC): 1994-2017.

Brotos/conglomerados desarrollados en la comunidad:

Este tipo de eventos eran mayormente descritos en la literatura varias décadas atrás, estos brotes están asociados con mayor frecuencia a hongos endémicos (*Coccidioides*, *Histoplasma* y *Blastomyces*). El origen de estos eventos epidemiológicos se asocia principalmente a la exposición de los individuos a ambientes contaminados con estos microorganismos. La exposición se asoció principalmente a actividades laborales y recreativas dentro de las cuales las más comunes incluyen visitas a cuevas (laborales o recreativas), las actividades de jardinería y actividades laborales específicas como la arqueología y la espeleología. Las irrupciones en nuevos ecosistemas también se han asociado a estos eventos.⁶⁻¹² Posiblemente la esporotricosis es una de la micosis más reportada asociada a eventos epidemiológicos, siendo su origen principalmente relacionado a actividades laborales como minería y pesca, y actividades recreativas que involucran contacto con material vegetal contaminado. Recientemente en Brasil, se han reportado miles de casos de esporotricosis asociados con el contacto estrecho con animales domésticos (gatos), *Sporothrix brasiliensis* ha sido el agente causal en la gran mayoría de los casos.¹³⁻¹⁵ También se han reportado brotes asociados a micosis superficiales, en su mayoría tinea, siendo algunas de las principales características de estos brotes: pacientes jóvenes, uso compartido de fómites contaminados, contacto estrecho entre los afectados y con animales infectados¹⁶⁻²¹.

Las catástrofes naturales se han asociado a brotes y conglomerados de infecciones fúngicas comunitarias, por ejemplo los cambios en las temperaturas y precipitaciones al incremento en los casos de paracoccidioidomicosis en Brasil, criptococosis por *C. gattii* en Canadá y coccidioidomicosis en los Estados

Tabla 2. Algunos ejemplos de brotes/conglomerados de asociados a infecciones fúngicas en las últimas décadas

Enfermedad (referencia)	Aspectos epidemiológicos clave
Histoplasmosis (7)	Estados Unidos (26 estados y Puerto Rico). 105 brotes, 2850 casos. Las exposiciones comunes en estos brotes fueron: contacto con excrementos de aves y murciélagos, trabajo relacionado con construcción y demolición.
Coccidioidomicosis (9)	Estados Unidos, Brasil y México. 48 brotes, 1467 casos. Dos brotes aportaron 582 casos, estos fueron asociados a un terremoto (Northridge, 1994) y una tormenta de arena (Ventura, 1977). Los principales factores de riesgo fueron: exposición ambiental, principalmente a actividades laborales, siendo el entrenamiento militar el más común. En menor proporción: exposición laboral en laboratorios, actividades arqueológicas e infección derivada de trasplante de órganos.
Blastomicosis (10)	Estados Unidos (Estados alejados a los Ríos Ohio, Mississippi y la región de los grandes lagos). 15 brotes, 272 casos. Brotes urbanos y rurales. Los brotes estuvieron relacionados con actividades ambientales cercanas a fuentes hídricas (riveras) y construcciones.
Paracoccidioidomicosis (22)	Brasil (Botucatu, Sao Paulo). Conglomerado de 10 casos asociados a incremento en las precipitaciones de bido al fenómeno del niño.
Criptococosis (23)	Canadá (Columbia Británica). 350 casos de criptococosis por <i>C. gattii</i> en pacientes VIH negativos.
Mucormicosis (26)	Estados Unidos (Joplin, Missouri). 13 casos de mucormicosis de tejidos blandos posterior a un tomado. Los pacientes presentaron traumatismo de tejidos blandos por material orgánico, principalmente astillas de madera transportadas por el aire. La mucormicosis se asoció a Apophysomyces trapeziformis. Mortalidad 38% (5 pacientes)
Asociados a conflictos humanos (guerras) (30)	~400 casos, Múltiples conflictos armados. Infecciones de heridas producto del combate, enfermedad causada por mohos del orden de los Mucolales, y de los géneros <i>Aspergillus</i> y <i>Fusarium</i> , y tratamiento quirúrgico agresivo del tejido afectado.
Esporotriosis (13)	Sudáfrica, Guatemala, Estados Unidos, China y Japón. Aproximadamente 3.500 casos en humanos, en Brasil 1056 casos felinos (asociados a 421 de los casos humanos)
Tinea (16-26)	Portugal, Israel, Reino Unido, Italia y Suiza. 5 brotes, 225 casos de tinea de la piel y el cabello. Asociados con contacto con animales. En su mayoría pacientes jóvenes.

Fuente: Chiller T and Caceres DH. Capítulo 6. En: Gonzalez A. et al. Epidemiología global de las micosis. Fundamentos de las micosis humanas, 1a Ed. (2018)



Enfermedad (referencia)	Aspectos epidemiológicos clave
EFI por mohos (31)	Mundial. 26 brotes, 372 casos, 180 muertes (48%). Todos estos brotes fueron relacionados con actividades de construcción en centros hospitalarios. Los principales agentes causales de estos brotes fueron especies de los géneros <i>Aspergillus</i> y <i>Mucorales</i> .
Candidemia (36-38)	Brasil y Taiwán. 3 brotes, 21 casos. Brotes asociados a pacientes adultos y neonatales hospitalizados en Unidades de Cuidados Intensivos (UCI). Dos brotes asociados a <i>C. parapsilosis</i> y uno a <i>C. pelliculosa</i> .
Candidemia por <i>C. auris</i> (41)	Reino Unido, Venezuela y Colombia. 157 casos reportados en múltiples brotes hospitalarios. Pacientes hospitalizados con múltiples factores de riesgo para el desarrollo de candidiasis invasora. Mortalidad a 30 días entre 28-35%.
Fungemia por <i>Martassezia</i> (43-45)	Estado Unidos y Francia. 3 brotes; 45 casos. Los tres brotes fueron causados <i>M. pachydermatis</i> estuvieron asociados a pacientes pediátricos (neonatos)
Meningitis fúngica por <i>E. rostratum</i> (32)	Estados Unidos. 749 casos, múltiples estados en los Estados Unidos. Brote causado por contaminación de un medicamento (metiprednisolona) con <i>Exserohilum rostratum</i> . 61 muertes (8%)
Fungemia por <i>S. kilianse</i> (33)	Colombia y Chile. 18 casos, en Colombia y Chile. Brote causado por contaminación de un medicamento (Ondansetron) por de <i>S. kilianse</i> . No muertes asociadas
Queratitis fúngica (47,48)	Estados Unidos y Singapur. 230 casos de queratitis fúngica por <i>Fusarium incarnatum-equiseti</i> (complejo de especies) y <i>Bipolaris hawaiiensis</i> . Los brotes estuvieron asociados a contaminación de solución para el lavado de lentes de contacto. Aproximadamente un tercio de los pacientes requirieron trasplante de córnea.

Brotes y conglomerados asociados a la atención del paciente en cuidados hospitalarios



Unidos.²²⁻⁴⁴ Las tormentas de arena y terremotos han provocado el aumento del número de infecciones por *Coccidioides* spp.^{22,24-29} Tornados, como el ocurrido en Joplin, Missouri, Estados Unidos, en 2011, se asoció con 13 casos de mucormicosis de implantación por *Apophysomyces trapeziformis*²⁶. Eventos catastróficos no naturales, asociados principalmente a conflictos humanos (guerras) y accidentes laborales y de transporte, se han relacionado con el incremento de infecciones fúngicas. Entre las características principales de los casos reportados se encuentra: infección de heridas producto del combate o accidente, enfermedad causada por mohos del orden de los Mucorales, y de los géneros *Aspergillus* spp y *Fusarium* spp, y tratamiento quirúrgico agresivo del tejido afectado (desbridamiento quirúrgico)³⁰.

Brotos/conglomerados asociados a la atención del paciente y cuidados de la salud:

En la última década estos eventos han adquirido gran importancia (Fig. 2), principalmente debido a la vía de adquisición de la enfermedad, siendo los principales factores asociados: la administración de medicamentos, el material quirúrgico contaminado, y los factores de riesgo asociados a la capacidad de respuesta inmunológica del paciente.^{6,31-33} Las infecciones por mohos del género *Aspergillus* y del grupo de los Mucorales son las más frecuentemente reportadas, dado que las partículas infectantes de estos microorganismos (*conidias*) se encuentran de forma natural en el ambiente. Las construcciones en las inmediaciones de los centros hospitalarios y contaminación de los sistemas de distribución agua y de aire acondicionado, se han identificado como las principales fuentes de infección³¹.

Las infecciones por levaduras también son una causa frecuente de eventos epidemiológicos en instituciones hospitalarias. Estas se asocian principalmente a fungemias producidas por especies del género *Candida* (principalmente *C. parapsilosis* y *C. tropicalis*), y se presentan con mayor frecuencia en pacientes hospitalizados en UCI neonatales.³⁴⁻³⁸ Recientemente, la aparición del patógeno emergente *C. auris*, ha encendido las alertas a nivel regional y mundial. *Candida auris* se caracteriza por:

- 1) identificarse erróneamente mediante métodos convencionales,
- 2) su capacidad de desarrollar resistencia a múltiples medicamentos antifúngicos, y
- 3) su transmisión persona a persona y persistiendo en el medio ambiente por periodos de tiempo prolongados.³⁹⁻⁴¹

También se han reportado otros brotes/conglomerados asociados a levaduras del género *Malassezia*, principalmente en neonatos hospitalizados en UCI.⁴²⁻⁴⁶ En las últimas dos décadas se han reportado múltiples eventos epidemiológicos por contaminación de productos farmacéuticos. Hasta la fecha el más grande se registró en los Estados Unidos entre los años 2012 y 2013. Este brote de meningitis fúngica se produjo por un compuesto de metilprednisolona contaminado con *Exserohilum rostratum*. Se detectaron 749 casos, en 20 esta-



dos de los Estados Unidos, provocando 61 muertes (8% de mortalidad). Se estima que la detección temprana de este brote y la toma de acciones rápidas, evitó que cerca de 14000 personas fueran expuestas a este compuesto contaminado, con lo cual se estimó que se lograron salvar más de 100 vidas.^{6,32} Otros brotes/conglomerados similares involucraron la contaminación de compuestos de uso oftalmológico contaminados con *Fusarium incarnatum-equiseti* (complejo de especies) y *Bipolaris hawaiiensis*.^{47,48} En Latinoamérica, se reportó entre los años 2013 y 2014, la contaminación con *Sarocladium kiliense* de un medicamento antiemético (*Ondansetron*). Este medicamento fue utilizado en pacientes pediátricos que recibían quimioterapia; involucró 18 pacientes, y no se reportaron muertes asociadas a la contaminación del producto³³. Finalmente, en muchos casos las infecciones fúngicas no se encuentran listadas como eventos sanitarios de notificación obligatoria, lo cual genera un sub-registro y dificulta la identificación oportuna de brotes y conglomerados de casos. Adicionalmente la baja sospecha clínica por parte del personal de los servicios de salud y el limitado acceso a métodos diagnósticos específicos agrava la situación mencionada. Algunas enfermedades fúngicas han sido reconocidas por la OMS como enfermedades desatendidas (micetoma y cromomycosis), o han sido incluidas en los sistemas mundiales de vigilancia relacionados con resistencia antimicrobiana (candidemia), pero, aun es necesario seguir trabajando en el reconocimiento e inclusión de estas enfermedades en los sistemas de vigilancia epidemiológica y en las políticas nacionales, regionales y mundiales en salud pública.



Bibliografía

1. Epidemiología (Brotos): Definición de Brote. Instituto de Salud Carlos III. Disponible en: <http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-servicios-cientifico-tecnicos/fd-vigilancias-alertas/fd-brotos/fd-procedimientos/definicion-brote.shtml>
2. Capítulo III- Investigación de brotes en las personas. PAHO. Disponible en: https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=10543:2015-capitulo-iii-investigacion-brotos-personas&Itemid=41414&lang=en
3. Normas de comunicación de brotes epidémicos de la OMS. OMS. Disponible en: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/69370/WHO_CDS_2005_28_spa.pdf;jsessionid=1FEAD1B414CC5CBF971D967427CE69D6?sequence=1
4. Munjal I, Ostrowsky B. Investigation of Disease Outbreaks. En, Jorgensen JH, Pfaller MA, Manual of Clinical Microbiology, 11th ed. ASM press, Washington DC, USA. 2015. p. 120-130.
5. Bennett JE. Introduction to Mycoses. En, Mandell, Douglas, and Bennett's. Principles and Practice of Infectious Diseases (octava edición). Elsevier, Philadelphia, USA. 2015. p. 2874-2878.
6. Benedict K, Richardson M, Vallabhaneni S, Jackson BR, Chiller T. Emerging issues, challenges, and changing epidemiology of fungal disease outbreaks. *Lancet Infect Dis.* 2017;17:403-411.
7. Benedict K, Mody RK. Epidemiology of Histoplasmosis Outbreaks, United States, 1938-2013. *Emerg Infect Dis.* 2016;22:370-708.
8. Roy M, Benedict K, Deak E, Kirby MA, McNeil JT, Sickler CJ, et al. A large community outbreak of blastomycosis in Wisconsin with geographic and ethnic clustering. *Clin Infect Dis.* 2013;57:655-662.
9. Freedman MJ, Brendan BR, McCotter O, Benedict K. Epidemiology of coccidioidomycosis outbreaks reported worldwide, 1940–2015. 2017.
10. Benedict K, Roy M, Chiller T, Davis JP. Epidemiologic and Ecologic Features of Blastomycosis: A Review. *Current Fungal Infection Reports.* 2012;6:327-335.
11. Jimenez RA, Uran ME, de Bedout C, Arango M, Tobon AM, Cano LE, et al. Outbreak of acute histoplasmosis in a family group: identification of the infection source. *Biomedica.* 2002;22:155-159.
12. Armstrong PA, Beard JD, Bonilla L, Arboleda N, Lindsley MD, Chae S, et al. Outbreak of Severe Histoplasmosis Among Tunnel Workers - Dominican Republic, 2015. *Clin Infect Dis.* 2017 [Epub ahead of print].
13. Chakrabarti A, Bonifaz A, Gutierrez-Galhardo MC, Mochizuki T, Li S. Global epidemiology of sporotrichosis. *Med Mycol.* 2015;53:3-14.
14. Pereira SA, Gremiao 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;47:392-393.



15. Schubach A, Schubach TM, Barros MB, Wanke B. Cat-transmitted sporotrichosis, Rio de Janeiro, Brazil. *Emerg Infect Dis.* 2005;11:1952-1954.
16. Mesquita JR, Vasconcelos-Nobrega C, Oliveira J, Coelho C, Vala H, Fratti M, et al. Epizootic and epidemic dermatophytose outbreaks caused by *Trichophyton mentagrophytes* from rabbits in Portugal, 2015. *Mycoses.* 2016;59:668-673.
17. Romano C, Feci L, Fimiani M. Thirty-six cases of epidemic infections due to *Trichophyton violaceum* in Siena, Italy. *Mycoses.* 2014;57:307-311.
18. Gray RM, Champagne C, Waghorn D, Ong E, Grabczynska SA, Morris J. Management of a *Trichophyton tonsurans* outbreak in a day-care center. *Pediatr Dermatol.* 2015;32:91-66.
19. Chollet A, Wespi B, Roosje P, Unger L, Venner M, Goepfert C, et al. An outbreak of *Arthroderma vanbreuseghemii* dermatophytosis at a veterinary school associated with an infected horse. *Mycoses.* 2015;58(4):233-8.
20. Mashiah J, Kutz A, Ben Ami R, Savion M, Goldberg I, Gan Or T, et al. Tinea capitis outbreak among paediatric refugee population, an evolving healthcare challenge. *Mycoses.* 2016;59:553-557.
21. Overy DP, Marron-Lopez F, Muckle A, Bourque A, Lund L, MacHattie D, et al. Dermatophytosis in farmed mink (*Mustela vison*) caused by *Trichophyton equinum*. *J Vet Diagn Invest.* 2015;27:621-626.
22. Barrozo LV, Benard G, Silva ME, Bagagli E, Marques SA, Mendes RP. First description of a cluster of acute/subacute paracoccidioidomycosis cases and its association with a climatic anomaly. *PLoS Negl Trop Dis.* 2010;4:e643.
23. Espinel-Ingroff A, Kidd SE. Current trends in the prevalence of *Cryptococcus gattii* in the United States and Canada. *Infect Drug Resist.* 2015;8:89-97.
24. Park BJ, Sigel K, Vaz V, Komatsu K, McRill C, Phelan M, et al. An epidemic of coccidioidomycosis in Arizona associated with climatic changes, 1998-2001. *J Infect Dis.* 2005;191:1981-1987.
25. Benedict K, Park BJ. Invasive fungal infections after natural disasters. *Emerg Infect Dis.* 2014;20:349-355.
26. Neblett Fanfair R, Benedict K, Bos J, Bennett SD, Lo YC, Adebajo T, et al. Necrotizing cutaneous mucormycosis after a tornado in Joplin, Missouri, in 2011. *N Engl J Med.* 2012;367:2214-2225.
27. Schneider E, Hajjeh RA, Spiegel RA, Jibson RW, Harp EL, Marshall GA, et al. A coccidioidomycosis outbreak following the Northridge, Calif, earthquake. *Jama.* 1997;277:904-908.
28. Williams PL, Sable DL, Mendez P, Smyth LT. Symptomatic coccidioidomycosis following a severe natural dust storm. An outbreak at the Naval Air Station, Lemoore, Calif. *Chest.* 1979;76:566-570.
29. Proctor ME, Klein BS, Jones JM, Davis JP. Cluster of pulmonary blastomycosis in a rural community: evidence for multiple high-risk envi-



- ronmental foci following a sustained period of diminished precipitation. *Mycopathologia*. 2002;153:113-120.
30. Tribble DR, Rodriguez CJ. Combat-Related Invasive Fungal Wound Infections. *Curr Fungal Infect Rep*. 2014;8:277-286.
 31. Kanamori H, Rutala WA, Sickbert-Bennett EE, Weber DJ. Review of fungal outbreaks and infection prevention in healthcare settings during construction and renovation. *Clin Infect Dis*. 2015;61:433-444.
 32. Smith RM, Schaefer MK, Kainer MA, Wise M, Finks J, Duwve J, et al. Fungal infections associated with contaminated methylprednisolone injections. *N Engl J Med*. 2013;369:1598-1609.
 33. Etienne KA, Roe CC, Smith RM, Vallabhaneni S, Duarte C, Escadon P, et al. Whole-Genome Sequencing to Determine Origin of Multinational Outbreak of *Sarocladium kiliense* Bloodstream Infections. *Emerg Infect Dis*. 2016;22:476-481.
 34. Guducuoglu H, Gultepe B, Otlu B, Bektas A, Yildirim O, Tuncer O, et al. *Candida albicans* outbreak associated with total parenteral nutrition in the neonatal unit. *Indian J Med Microbiol*. 2016;34:202-207.
 35. da Silva Ruiz L, Montelli AC, Sugizaki Mde F, Da Silva EG, De Batista GC, Moreira D, et al. Outbreak of fungemia caused by *Candida parapsilosis* in a neonatal intensive care unit: molecular investigation through microsatellite analysis. *Rev Iberoam Micol*. 2013;30(2):112-5.
 36. Pinhati HM, Casulari LA, Souza AC, Siqueira RA, Damasceno CM, Colombo AL. Outbreak of candidemia caused by fluconazole resistant *Candida parapsilosis* strains in an intensive care unit. *BMC Infect Dis*. 2016;16:433.
 37. da Silva CM, de Carvalho Parahym AM, Leao MP, de Oliveira NT, de Jesus Machado Amorim R, Neves RP. Fungemia by *Candida pelliculosa* (*Pichia anomala*) in a neonatal intensive care unit: a possible clonal origin. *Mycopathologia*. 2013;175:175-179.
 38. Lin HC, Lin HY, Su BH, Ho MW, Ho CM, Lee CY, et al. Reporting an outbreak of *Candida pelliculosa* fungemia in a neonatal intensive care unit. *J Microbiol Immunol Infect*. 2013;46:456-462.
 39. CDC. Clinical Alert to U.S. Healthcare Facilities - June 2016. Disponible: <https://www.cdc.gov/fungal/diseases/candidiasis/candida-auris-alert.html>
 40. OPS. 3 de octubre de 2016: Brotes de '*Candida auris*' en servicios de atención a la salud. Disponible en: http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=12565%3A3-october-2016-candida-auris-outbreaks-in-health-care-services-epidemiological-alert&catid=2103%3ARecent-epidemiological-alerts-updates&Itemid=42346&lang=es
 41. Chowdhary A, Sharma C, Meis JF. *Candida auris*: A rapidly emerging cause of hospital-acquired multidrug-resistant fungal infections globally. *PLoS Pathog*. 2017;13:e1006290.
 42. Archer-Dubon C, Icaza-Chivez ME, Orozco-Topete R, Reyes E, Baez-Martinez R, Ponce de Leon S. An epidemic outbreak of *Malassezia folliculitis*



- in three adult patients in an intensive care unit: a previously unrecognized nosocomial infection. *Int J Dermatol.* 1999;38:453-456.
43. Ilahi A, Hadrich I, Goudjil S, Kongolo G, Chazal C, Leke A, et al. Molecular epidemiology of a *Malassezia pachydermatis* neonatal unit outbreak. *Med Mycol.* 2017;56:69-77.
 44. Chang HJ, Miller HL, Watkins N, Arduino MJ, Ashford DA, Midgley G, et al. An epidemic of *Malassezia pachydermatis* in an intensive care nursery associated with colonization of health care workers' pet dogs. *N Engl J Med.* 1998;338:706-711.
 45. Welbel SF, McNeil MM, Pramanik A, Silberman R, Oberle AD, Midgley G, et al. Nosocomial *Malassezia pachydermatis* bloodstream infections in a neonatal intensive care unit. *Pediatr Infect Dis J.* 1994;13:104-108.
 46. Richet HM, McNeil MM, Edwards MC, Jarvis WR. Cluster of *Malassezia furfur* pulmonary infections in infants in a neonatal intensive-care unit. *J Clin Microbiol.* 1989;27:1197-1200.
 47. Khor WB, Aung T, Saw SM, Wong TY, Tambyah PA, Tan AL, et al. An outbreak of *Fusarium* keratitis associated with contact lens wear in Singapore. *Jama.* 2006;295:2867-2873.
 48. Chang DC, Grant GB, O'Donnell K, Wannemuehler KA, Noble-Wang J, Rao CY, et al. Multistate outbreak of *Fusarium* keratitis associated with use of a contact lens solution. *Jama.* 2006;296:953-963.



Capítulo 13

Fármacos Antifúngicos para el Tratamiento de la Enfermedad Fúngica Invasora (EFI)

Pilar Rivas

Departamento de Microbiología, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia. Bogotá, Colombia.

José M. Oñate

Centro Médico Imbanaco, Clínica de Occidente de Cali, Universidad del Valle. Cali, Colombia.

Introducción

El uso de los fármacos antifúngicos sistémicos convencionales, junto con el manejo de nuevas moléculas antifúngicas, han brindado nuevas alternativas para el tratamiento de la EFI, ya sea en monoterapia o terapia combinada. El conocimiento de los mecanismos de acción, dosis, interacciones medicamentosas, necesidad de monitorización farmacológica, efectos adversos, así como las indicaciones terapéuticas en el contexto clínico y el perfil de sensibilidad de acuerdo al agente implicado (Tablas 1-10), son imprescindibles a la hora de establecer la mejor opción terapéutica para el manejo de estas infecciones.

Actualmente se reporta resistencia clínica y microbiológica en todos los fármacos antifúngicos disponibles, donde la resistencia antifúngica ha evolucionado tanto en especies que anteriormente eran consideradas sensibles, en el aumento en la prevalencia de hongos intrínsecamente resistentes y la presencia de nuevos agentes etiológicos responsables de la infección. La investigación de nuevos compuestos antifúngicos, que se encuentran en diferentes etapas de desarrollo clínico, y de nuevas terapias novedosas y prometedoras con objetivos biológicos diferentes, son un desafío y una necesidad urgente, que permitirán aumentar el arsenal terapéutico y ser una opción al tratamiento convencional en los diferentes entornos clínicos (Tabla 11).

Debido a la alta carga de morbilidad y mortalidad asociada a las EFI, el tratamiento de estas enfermedades infecciosas debe ser potente y eficaz, y en general, los fármacos antifúngicos disponibles son efectivos si se utilizan en los contextos adecuados, y se tiene conocimiento de sus limitaciones, toxicidad



dades y advertencias relacionadas. Los fármacos antifúngicos sistémicos que han demostrado eficacia terapéutica en el tratamiento de las EFI se encuentran agrupados en cuatro categorías: las equinocandinas (caspofungina [CAS], anidulafungina [ANI] y micafungina [MIC]), los polienos (anfotericina B deoxicolato [AmB-D], AmB liposomal [AmB-L] y AmB complejo lípido [AmB-CL]), los triazoles (fluconazol [FCZ], itraconazol [ITZ], voriconazol [VCZ], posaconazol [PCZ] e isavuconazol [ISZ]) y la 5-flucitosina (5-FC).

1. Equinocandinas

Resistencia antifúngica

Se han descrito mutaciones y sustituciones de aminoácidos en el gen *Fks1* y *Fks2*, que codifica la subunidad mayor de la glucano-sintetasa. Estas mutaciones generan la manifestación de resistencia a todas equinocandinas asociadas al fracaso terapéutico. Aunque su prevalencia es baja, podría ser la causa de la menor susceptibilidad de *C. parapsilosis* y *C. guilliermondii*, donde se ha descrito un cambio de esta clase (alanina por prolina) en la región *Fks1*, en todos los aislamientos clínicos de estas especies.

a. Caspofungina

Interacción con otros fármacos: la CAS reduce en un 20% la concentración plasmática del tacrolimus, y la ciclosporina eleva en un 35% la concentración plasmática de CAS. Se ha observado una reducción de la concentración plasmática de CAS en pacientes tratados con efavirenz, nevirapina, fenitoína, rifampicina, dexametasona y carbamazepina. La administración conjunta con AmB puede ser aditiva o sinérgica frente *Candida*, *Aspergillus*, mucorales y *Fusarium*.

Efectos adversos: en general, la CAS es bien tolerada; la incidencia global de efectos adversos es del 14% (similar al FCZ). Puede observarse flebitis en el lugar de la administración, cefalea, signos relacionados con la liberación de histamina (eritema o edema facial, urticaria, broncoespasmo, náuseas, dolor abdominal y disnea), hipotensión, toxicodermia (más frecuente en pacientes que reciben concomitantemente tratamiento con ITZ), fiebre y elevación de las transaminasas (habitualmente transitoria).

b. Anidulafungina

Interacción con otros fármacos: la ciclosporina A eleva en un 22% la concentración plasmática de ANI (no se considera clínicamente relevante), y se debe utilizar con precaución con la nifedipina y sirolimus.



La administración conjunta con AmB puede ser aditiva o sinérgica frente a *Candida*, *Aspergillus*, *mucorales* y *Fusarium*. La administración conjunta con un azol puede ser aditiva frente a *Candida*. La combinación con ITZ, VCZ o PCZ puede ser sinérgica frente *Aspergillus* y otros hongos filamentosos.

Efectos adversos: en general, la ANI es bien tolerada; la incidencia global de efectos adversos es del 9%. Puede observarse flebitis en el lugar de administración, cefalea, signos relacionados con la liberación de histamina (eritema o edema facial, urticaria, broncoespasmo, náuseas, dolor abdominal y disnea), hipotensión, toxicodermia, fiebre, elevación de las transaminasas y la GGT ([gama glutamil transpeptidasa], habitualmente transitoria), hipopotasemia e hipomagnesemia.

c. Micafungina

Interacción con otros fármacos: la ciclosporina A eleva en un 10% la concentración plasmática de ANI (no se considera clínicamente relevante), eleva el área bajo la curva del sirolimus en un 21% (sin afectar su $C_{máx}$), y eleva las $C_{máx}$ de la nifedipina en un 42%. No se han descrito interacciones significativas con ciclosporina, tacrolimus, mofetil micofenolato, rifampicina, FCZ o ritonavir; aunque la MIC es un sustrato y un inhibidor del CYP3A, la hidroxilación por el CYP3A no constituye una vía metabólica importante *in vivo*. La MIC no es un sustrato ni un inhibidor de la glucoproteína P. La administración conjunta con AmB puede ser aditiva o sinérgica frente *Candida*, *Aspergillus*, *mucorales* y *Fusarium*.

Efectos adversos: en general, la MIC es bien tolerada, puede observarse flebitis en el lugar de administración, cefalea, náuseas, vómitos, diarrea, toxicodermia, fiebre, elevación de las transaminasas y síntomas relacionados con la liberación de histamina (erupción cutánea, prurito, vasodilatación y edema facial), leucopenia y trombocitopenia.

2. Anfotericina B

Resistencia antifúngica

La resistencia a la AmB es poco frecuente, aunque se ha reportado aislamientos levaduriformes y miceliales con mecanismos asociados a la manifestación de resistencia *in vitro*. Los mecanismos de resistencia a la AmB son poco conocidos, aunque la mayor parte de ellos están relacionados con un descenso en la cantidad de ergosterol de la membrana, o un aumento de los fosfolípidos que reduce la interacción del fármaco con los esteroides; estas alteraciones se



han asociado con mutaciones en los genes ERG2 o ERG3, que codifican enzimas que participan en la vía de síntesis del ergosterol. Se han propuesto otros mecanismos de resistencia a la AmB relacionados con el efecto oxidativo que presenta el polieno en el interior celular.

a. Anfotericina B deoxicolato

Interacción con otros fármacos: la AmB-D sólo puede diluirse en suero glucosado al 5%. La administración de concomitante con azoles, corticoides, ciclosporina, digitálicos, fluocitosina, foscarnet, nefrotóxicos, relajantes musculares y tiazidas potencian su nefrotoxicidad. En pacientes con infección por VIH, la asociación con pentamidina puede producir insuficiencia renal aguda reversible. En pacientes neutropénicos, su administración simultánea con transfusiones de granulocitos puede causar neumonitis. Puede aumentar el efecto farmacológico de algunos citostáticos (doxorrubicina, carmustina, ciclofosfamida, fluoracilo). Su administración conjunta con la 5-FC o la terbinafina puede ser sinérgica frente a *Candida* spp. y *Cryptococcus* spp., la asociación con una equinocandina puede ser sinérgica frente *Aspergillus* spp., *Fusarium* spp. y mucorales.

Efectos adversos: puede manifestarse fiebre, escalofríos y temblores durante la infusión (que pueden controlarse con premedicación con antitérmicos, antihistamínicos o antieméticos), náuseas y vómitos relacionados con la perfusión (>50% de los pacientes tratados), que suelen desaparecer con la administración repetida del fármaco. Con elevación de la creatinina (en el 25-50% de los pacientes), ante un aumento de creatinina >2 mg/L, es aconsejable suprimir temporalmente su administración. La administración en perfusión continua, durante 24 horas, puede ser mejor tolerada y ser menos nefrotóxica, aunque hay pocos estudios que determinan que mantiene la misma eficacia clínica, el aporte suplementario de 70-150 mEq/día de sodio puede disminuir la nefrotoxicidad. En pacientes que reciben dosis totales mayores de 5 g, la administración conjunta con otros fármacos nefrotóxicos puede producir una lesión renal irreversible. Puede producir hipopotasemia, hipomagnesemia, acidosis tubular renal, nefrocalcinosis, disminución del flujo y filtrado glomerular, tromboflebitis y anemia normocítica-normocrómica (a partir de 7-10 días de tratamiento, que mejora con la administración de eritropoyetina).

b. Anfotericina B liposomal

Interacción con otros fármacos: consultar AmB-D.



Efectos adversos: los pacientes que presentan toxicidad aguda con AmB-D suelen tolerar bien la formulación liposomal. Alrededor del 20% de los pacientes refieren dolor torácico, con disnea e hipoxia, dolor en flanco, abdomen o piernas, enrojecimiento o urticaria relacionados con la infusión. Casi el 10% de los pacientes presentan toxicidad aguda o nefrotoxicidad leve, casi siempre relacionada con el empleo simultáneo de otros fármacos nefrotóxicos. Pueden observarse alteraciones de la función hepática (sobre todo, elevación de la fosfatasa alcalina) hasta en un 25% de los pacientes, especialmente en los RTH. Hasta en un 30% de los pacientes se han descrito hipopotasemia, reacciones alérgicas, obnubilación, disnea, pancreatitis o fibrilación ventricular atribuibles al vehículo lipídico.

c. Anfotericina B complejo lipídico

Interacción con otros fármacos: consultar AmB-D. La AmB-CL, se considera una mezcla químicamente inestable, que se degrada durante la infusión y aumenta la liberación de AmB. Puede favorecer la toxicidad de digoxina debido a la hipopotasemia, y la asociación con corticoides aumenta el riesgo de hipopotasemia.

Efectos adversos: puede manifestarse fiebre y escalofríos durante la infusión (puede controlarse con premedicación con antitérmicos, antihistamínicos o antieméticos) de la AmB-CL, con náuseas y vómitos relacionados con la perfusión (10-20% de los pacientes tratados) que suelen desaparecer con la administración repetida del fármaco. La AmB-CL, tiene que ser infundida antes de 6 horas y pre-agitada con vortex de alta frecuencia y en dosis no mayor a 3 mg/kg/d. Con elevación de la creatinina (en el 20% de los pacientes tratados) por disminución del flujo y filtrado glomerular. La administración conjunta de aminoglucósidos, ciclosporina, tacrolimus, AINES, foscarnet, cidofovir, cisplatino o arabinósido de citosina potencian su nefrotoxicidad. Puede producir hipopotasemia, hipomagnesemia, acidosis tubular renal, nefrocalcinosis, tromboflebitis, anemia normocítica-normocrómica (a partir de 7-10 días de tratamiento, que mejora con la administración de eritropoyetina).

3. Azoles

Resistencia antifúngica

Se han descrito alteraciones del gen ERG11 relacionados con la manifestación de resistencia, con presencia de mutaciones puntuales, sobreexpresión del gen, amplificación genética debida a la duplicación cromosómica, conversión genética y recombinación mitótica, que producen un descenso en la afinidad por



los azoles. El mecanismo de resistencia que se detecta con mayor frecuencia en aislamientos clínicos levaduriformes, y con menor frecuencia en hongos filamentosos, es la reducción de la concentración intracelular de los azoles, que puede deberse a una disminución en la captación del fármaco o más frecuentemente, a un aumento en la expulsión del azol, por incremento en el número y la actividad de las bombas de flujo o transportadores, un mecanismo de resistencia secundaria debido a la sobreexpresión de los genes que los regulan, con dos tipos de bombas: los transportadores ABC (*ATP binding cassette*) que se asocian con la expulsión de todos los azoles, y los MFS (*major facilitators superfamily*) que parece sólo se relacionan con la resistencia al FCZ.

a. Fluconazol

Interacción con otros fármacos: el FCZ es inhibidor del citocromo P450 y 3A4. La rifampicina disminuye la concentración sérica de FCZ y la hidroclorotiacida la eleva. Puede aumentar el efecto anticoagulante de los cumarínicos y la concentración sérica de ciclosporina, tacrolimus, difenilhidantoína, barbitúricos, amitriptilina, hipoglucemiantes orales, rifabutina, teofilina, zidovudina, alfentanilo, metadona, etinil-estradiol, anti-H1 ([terbinafina y astemizol], con prolongación del QT y riesgo de taquicardia ventricular), y cisaprida (mismo efecto que con los anti-H1).

Efectos adversos: en general, el FCZ es bien tolerado y probablemente es el antifúngico menos tóxico de los que se usan de manera sistémica. Produce intolerancia digestiva (anorexia, náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal), elevación de las transaminasas en cerca del 10% de los casos (aunque se considera menos hepatotóxico que el ketoconazol [KTZ]), hasta en un 20% de los niños y en los pacientes VIH+, produce elevación de las transaminasas, y se han descrito varios casos de necrosis hepática asociado. Produce prurito, con o sin erupción cutánea (se han descrito reacciones cutáneas graves incluido el síndrome de Stevens-Johnson en algunos pacientes infectados por el VIH) y cefalea. Puede conllevar a una sobreinfección por *C. krusei* y *C. glabrata*.

b. Itraconazol

Interacción con otros fármacos: el ITZ tiene muchas interacciones, lo cual constituye una de sus limitaciones, es un potente inhibidor de la CYP3A4 y del inhibidor de la glucoproteína P. Los antiácidos (alcalinos, anti-H2, anticolinérgicos, omeprazol, sucralfato), didanosina, rifampicina, rifabutina, fenitoína, fenobarbital, carbamazepina e isoniazida disminuyen la concentración sérica del ITZ, al dificultar su absorción



o aumentar su metabolismo hepático. El ITZ puede incrementar el efecto anticoagulante de los cumarínicos y potenciar la neurotoxicidad de la vincristina. Eleva la concentración sérica de ciclosporina, tacrolimus, difenilhidantoína, barbitúricos, hipoglucemiantes orales, digoxina, felodipino y otros calcio-antagonistas dihidropiridínicos, quinidina, varias benzodiazepinas (triazolam, alprazolam, midazolam y clordiazepóxido), los anti-H1 ([terbinafina y astemizol], con prolongación del QT (y riesgo de taquicardia ventricular polimórfica), cilostazol, cisaprida, corticoides, buspirona e inhibidores de la proteasa del VIH (saquinavir, ritonavir). Puede disminuir la eficacia de los anticonceptivos hormonales y debe evitarse su empleo con lovastatina (por el posible riesgo de rhabdomiolisis), en caso de asociación con atorvastatina se debe reducir la dosis de este fármaco. La asociación con ciclofosfamida y probablemente con busulfán origina la formación de metabolitos hepatotóxicos. La asociación con terbinafina puede ser aditiva o sinérgica contra *Candida*, *Cryptococcus*, *Aspergillus* y *Lomestospora prolificans*.

Efectos adversos: el ITZ produce intolerancia digestiva (anorexia, náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal) especialmente con la solución oral, por el efecto osmótico de la ciclodextrina; prurito y/o erupción cutánea; elevación reversible de las transaminasas en 1-5% de los casos (puede ocurrir hepatitis colestásica en pacientes mayores de 50 años tratados durante más de 4 semanas) y neuropatía periférica con los tratamientos prolongados. Una dosis ≥ 600 mg/d puede causar insuficiencia suprarrenal o síntomas de hiperaldosteronismo (hipertensión, edemas, hipocalemia), y se encuentra contraindicado en pacientes con insuficiencia cardíaca (tiene efecto inotrópico negativo).

c. Voriconazol

Interacción con otros fármacos: fenitoína, carbamazepina, rifampicina, rifabutina, fenobarbital y ritonavir inducen el metabolismo de VCZ y reducen su concentración sérica. Metabolizado por CYP2C19, CYP2C9, y CYP3A4, el VCZ incrementa la concentración sérica de omeprazol, fenitoína, ciclosporina, tacrolimus, sirolimus (debe evitarse), astemizol, cisaprida, alcaloides de la ergotamina, quinidina, terfenadina, anticoagulantes cumarínicos, estatinas, benzodiazepinas y prednisolona. La cimetidina puede aumentar la concentración sérica de VCZ. Es contraindicada su administración conjunta con terfenadina, astemizol, cisaprida, pimozida, quinidina, porque produce prolongación del espacio QT y *torsades de pointes*.



Efectos adversos: el VCZ produce alteraciones gastrointestinales, elevación de las transaminasas (10-15% de los pacientes tratados), hepatitis, alteraciones visuales reversibles (fotofobia, fopsias, visión borrosa y cambios en la percepción de los colores) hasta en un 30%, alucinaciones (con concentración sérica > 5,5 mg/L), toxicodermia (1-5% de los pacientes tratados) y fototoxicidad.

d. Posaconazol

Interacción con otros fármacos: El PCZ, tiene menos interacciones que el ITZ y el VCZ. Potente inhibidor de la CYP3A4, eleva la concentración sérica de ciclosporina, tacrolimus, rifabutina, midazolam y posiblemente de cualquier fármaco que sea metabolizado por el CYP3A4 (rifampicina, carbamazepina). Se debe evitar la asociación de PCZ con cimetidina, fenitoína, rifabutina y sirolimus.

Efectos adversos: el PCZ produce fatiga, cefalea, dolor ocular, somnolencia, sequedad de boca, anorexia, dolor abdominal, náuseas, vómitos, flatulencia, diarrea, trastornos menstruales, toxicodermia y elevación de las transaminasas. Con la administración prolongada se han observado casos de insuficiencia suprarrenal y prolongación del espacio QT. Produce síndrome hemolítico-urémico, púrpura trombocitopénica trombótica (especialmente en pacientes tratados con ciclosporina o tacrolimus) y neuropatía periférica en caso de un tratamiento prolongado.

e. Isavuconazol

Interacción con otros fármacos: El ISZ está contraindicado en QT largo congénito. Es inhibidor moderado de CPY3A4 y CPY3A5, e inductor de CPY2B6. Los niveles de ISZ aumentan con la administración conjunta con KTZ, rifampicina, rifabutina, carbamazepina, barbitúricos de larga acción, fenitoína, efavirenz, oxacilina, etravirina y ritonavir a altas dosis (> 200 mg c/12 h). Debe utilizarse con cuidado al asociarse con lopinavir/ritonavir, atorvastatina, ciclosporina, sirolimus, tacrolimus, midazolam, bupropion, micofenolato, digoxina.

Efectos adversos: el ISZ produce náusea, vómito, diarrea, cefalea, elevación de las pruebas hepáticas, hipocalemia, constipación, disnea, tos, edema periférico, dolor de espalda y prolongación del espacio QT.



4. 5-Flucitosina

Resistencia antifúngica

La resistencia intrínseca a la 5-FC es frecuente en levaduras y en casi todas las especies de hongos miceliales, debido a mutaciones en el gen que codifica la citosina deaminasa. La resistencia secundaria se desarrolla con facilidad y casi invariablemente ocurre si se emplea en monoterapia, este fenómeno se produce por mutaciones en los genes que regulan la fosforilación de los productos derivados de la fluorocitosina.

Interacción con otros fármacos: no hay frecuentes reportes acerca de interacciones medicamentosas con la 5-FC, excepto por su uso concomitante con fármacos nefrotóxicos, entre ellos, al usarlo en combinación con la AmB, por lo que se recomienda en estos casos, la monitorización de los niveles de 5-FC y el seguimiento estrecho de los valores de creatinina.

Efectos adversos: la toxicidad de la 5-FC, es debido a uno de sus metabolitos, el 5-fluorouracilo, que aparece en el tracto digestivo por acción de las bacterias intestinales, produciendo náuseas, vómitos, diarrea, afectación hepática y toxicidad en la médula ósea. Los efectos tóxicos del medicamento se alcanzan cuando los niveles terapéuticos están por encima de 100 µg/mL, donde el nivel deseado de 5-FC se debe mantener entre 20-50 µg/mL.



Tabla 1. Indicaciones clínicas de actividad de los fármacos antifúngicos sistémicos.

Antifúngico	Indicación Clínica
Anfotericina B	aspergilosis, candidiasis invasora, candidiasis de mucosas, criptococosis, coccidioidomicosis, blastomicosis, histoplasmosis, mucormicosis, peniciliosis, faeohifomicosis, esporotricosis
Flucitosina	criptococosis (para terapia combinada) segunda línea en candidiasis
Fluconazol	candidiasis invasora, candidiasis de mucosas ^a , criptococosis, profilaxis anti- <i>Candida</i>
Itraconazol	blastomicosis, candidiasis de mucosas, coccidioidomicosis, histoplasmosis, onicomycosis, paracoccidioidomicosis, esporotricosis, segunda línea en aspergilosis
Voriconazol	aspergilosis, candidiasis invasora, candidiasis de mucosas, fusariosis, escedosporiasis
Posaconazol	candidiasis de mucosas, profilaxis de la enfermedad fúngica invasora
Isavuconazol	aspergilosis, mucormicosis
Caspofungina	candidiasis invasora, candidiasis de mucosas, terapia empírica ⁶ , segunda línea en aspergilosis
Micafungina	candidiasis invasora, candidiasis de mucosas, profilaxis de la enfermedad fúngica invasora ^a
Anidulafungina	candidiasis invasora, candidiasis de mucosas

^aSe pueden administrar dosis más bajas para la indicación especificada. ^bPara pacientes con neutropenia febril.

Adaptado de: Nett JE, Andes DR. Infect Dis Clin North Am. 2016 Mar;30(1):51-83.

Tabla 2. Parámetros PK/PD de los antifúngicos.

Fármacos	Actividad <i>in vitro</i>	EPA <i>in vitro</i>	Parámetros predictivos de eficacia
Polienos (Anfotericina B)	Fungicida. Concentración dependiente frente a <i>Candida</i> spp., <i>Cryptococcus</i> y <i>Aspergillus</i> spp.	Prolongado. Concentración dependiente frente a levaduras y filamentosos.	$C_{\text{máx}}/\text{CMI}$: 4-10.
Triazoles (Fluconazol, Itraconazol, Voriconazol, Posaconazol)	Fungistático. Concentración dependiente frente a <i>Candida</i> spp. y <i>Cryptococcus</i> spp. Fungistático. Tiempo y concentración dependiente frente a <i>Aspergillus</i> spp.	Prolongado. Concentración y tiempo dependientes frente a <i>Candida</i> spp. y <i>Cryptococcus</i> spp. y nada frente a filamentosos.	ABC/CMI : ≥ 25 frente a <i>Candida</i> spp. C_{min} : >500 frente a <i>Aspergillus</i> spp. en Itraconazol y Voriconazol. Posaconazol requiere una concentración plasmática de 1000-1500 mg/L
Equinocandinas (Caspofungina, Anidulafungina, Micafungina)	Fungicida. Concentración dependiente frente a <i>Candida</i> spp. Fungistático. Concentración dependiente frente a <i>Aspergillus</i> spp.	Prolongado. Concentración dependiente frente a <i>Candida</i> spp.	$C_{\text{máx}}/\text{CMI}$: > 4 frente a <i>Candida</i> spp. ABC/CMI : > 250 en tejido y plasma. $C_{\text{máx}}/\text{CME}$ (efectiva): 10 frente a <i>Aspergillus</i> spp.

EPA: Efecto Post-antifúngico.

Adaptado de: Lewis RE. Mayo Clin Proc. 2011;86(8):805-17; Bellmann R, Smuszkiwicz P. Infection. 2017;45(6):737-79.



Tabla 3. Fármacos antifúngicos sistémicos. Farmacocinética/Farmacodinamia

Fármacos		Farmacocinética
EQUINCANDINAS	C _{max}	12 mg/L (con 50 mg IV.)
	ABC _{24h}	75 mg x h/L (con 50 mg/d IV.)
	T _{1/2}	9-11 h
	Fijación proteica	97 %
	Vd	0.3 L/kg
	C _{min}	7.2 mg/L (con 100 mg IV.)
	ABC _{24h}	105 mg x h/L (con 100 mg/d IV.)
	T _{1/2}	26 h
	Fijación proteica	99 %
	Vd	0.56 L/kg
	C _{max}	7 mg/L (con 100 mg IV.)
	POLIENOS	ABC _{24h}
T _{1/2}		15 h
Fijación proteica		>99 %
V		0.3 L/kg
C _{max}		2 mg/L (con 50 mg IV.)
ABC _{24h}		17 mg x h/L (con 50 mg IV.)
T _{1/2}		24h
Fijación proteica		>90 %
Vd		4 L/kg
C _{max}		80 mg/L (con 5 mg/kg/d IV.)
ABC _{24h}		555 mg x h/L (con 5 mg/kg/d IV.)
T _{1/2}		24-30 h
Fijación proteica	90 %	
Vd	0.15 L/kg	
C _{min}	1.7 mg/L (con 5 mg/kg/d IV.)	
ABC _{24h}	14 mg x h/L (con 5 mg/kg/d IV.)	
T _{1/2}	19-45 h	
Fijación proteica	90 %	
Vd	130 L/kg	

Cmáx : Concentración máxima (pico sérico); ABC24h: Área bajo la curva (fármaco total, incluyendo unido a proteínas) 24h; T_{1/2}: Semivida de eliminación; Vd: Volumen de distribución; CME: Concentración mínima efectiva; CMI: Concentración mínima inhibitoria; h:Hora; g: Gramos; min: Minuto; IV.: Vía intravenosa; VO: Vía oral; kg: Kilogramo; L: Litro; mEq: Miliequivalente; mg: Microgramo; min: Minuto.

Fármacos	Farmacocinética	
AZOLES	Fluconazol	
	$C_{\text{máx}}$	6 mg/L con 100 mg oral, 20-30 mg/L con 400 mg VO.
	ABC _{24h}	412 mg x h/L con 400 mg/d IV.
	T _½	30 h, 18 h en niños (en insuficiencia renal grave no hay datos)
	Fijación proteica	11%
	Vd	0,6-0,8 L/kg
	$C_{\text{máx}}$	0,25-1 mg/L con 200 mg VO., 1,9 mg/L con 200 mg VO.
	ABC _{24h}	15 mg x h/L con 200 mg/d IV.
	T _½	20-42 h
	Fijación proteica	99%
	Vd	9 l/kg
	AZOLES	Voriconazol
$C_{\text{máx}}$		3-6 mg/L con 4 mg/kg IV.; 2-3 mg/L con 200 mg VO. (ambas en estado estacionario)
ABC _{24h}		16 mg x h/L con 4 mg/d IV.
T _½		6 h (en insuficiencia renal grave: no hay datos)
Fijación proteica		60%
Vd		4,6 l/kg
$C_{\text{máx}}$		0,22 mg/L
ABC _{24h}		7,7-33,8 mg x h/L
T _½		35 h
Fijación proteica		98-99%
Vd		4,9-18,8 l/kg
AZOLES		Posaconazol
	$C_{\text{máx}}$	7,2 mg/L
	ABC _{24h}	121.4
	T _½	130
	Fijación proteica	99%
	Vd	450 L
	$C_{\text{máx}}$	45 mg/L con 2 g oral
	ABC _{24h}	825 mg x h/L con 6g/d IV.
	T _½	3-5 h (en insuficiencia renal grave: 200 h)
	Fijación proteica	< 10%
	Vd	0,6 L/kg
	FLUCITOSINA	Isavuconazol
$C_{\text{máx}}$		45 mg/L con 2 g oral
ABC _{24h}		825 mg x h/L con 6g/d IV.
T _½		3-5 h (en insuficiencia renal grave: 200 h)
Fijación proteica		< 10%
Vd		0,6 L/kg

Adaptado de: Mensa-Pueyo J, et al. Barcelona, España: Antares; 2016; Gilbert D, et al. USA: Antimicrobial Therapy, INC, 2017; Ruiz-Camps I et al. Enferm Infect Microbiol Clin. 2009;27(6):353–62; Bellmann R, Smuszkiwicz P. Infection. 2017;45(6):737–79; Cuenca-Estrella M. Rev Esp Quim. 2010;23(4):169–76; Lewis RE. Mayo Clin Proc. 2011;86(8):805–17; Nett JE, Andes DR. Infect Dis Clin North Am. 2016 Mar.;30(1):51-83.



Tabla 4. Espectro de actividad de los fármacos antifúngicos sistémicos.

Hongo	AmB	5FC	FCZ	ITZ	VCZ	PCZ	ISZ	CAS	MICA	ANI
<i>Candida albicans</i>	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++
<i>Candida glabrata</i>	++	++	+	+	++	++	++	+	+	+
<i>Candida parapsilosis</i>	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++
<i>Candida tropicalis</i>	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++
<i>Candida krusei</i>	++	+	-	+	++	++	++	++	++	++
<i>Candida lusitanae</i>	-	++	++	++	++	++	++	++	++	++
<i>Aspergillus fumigatus</i>	++	-	-	+	++	++	++	+	+	+
<i>Cryptococcus neoformans</i>	++	++	++	++	++	++	++	-	-	-
<i>Mucorales</i>	++	-	-	-	-	++	++	-	-	-
<i>Fusarium spp.</i>	+	-	-	+	++	++	++	-	-	-
<i>Scedosporium spp.</i>	+	-	-	+	+	+	+	-	-	-
<i>Blastomyces dermatitidis</i>	++	-	+	++	++	++	++	-	-	-
<i>Coccidioides immitis</i>	++	-	++	++	++	++	++	-	-	-
<i>Histoplasma capsulatum</i>	++	-	+	++	++	++	++	-	-	-

- Sin actividad, + moderada actividad, ++ buena actividad. 5FC: flucytosina; AmB: Anfotericina B; ANI: Anidulafungina; CAS: Caspofungina; FCZ: Fluconazol; ISZ: Isavuconazol; ITZ: Itraconazol; MICA: Micafungina; POS: Posaconazol; VOR: Voriconazol.
Adaptado de: Nett JE, Andes DR. Infect Dis Clin North Am. 2016 Mar;30(1):51-83.

Tabla 5. Fármacos antifúngicos sistémicos. ADME, Dosis.

EQUINOCANDINAS		Mecanismo de acción: Inhibición de la síntesis de glucano al interactuar con la 1,3-β-glucanasa
CASPOFUNGINA		
A	Solo IV.	
D	Amplio, aunque disminuye en SNC.	
M	Hepático y degradación química espontánea.	
E	Renal (41% metabolitos inactivos); Fecal (35% metabolitos inactivos).	
Ajuste	Insuficiencia renal: Sin cambios. En HD: no dializa. Insuficiencia hepática: Child-Pugh A: sin cambios, no requiere ajuste de dosis, Child-Pugh B: 70 mg 1er d, luego 35 mg/d, Child-Pugh C: no hay estudios disponibles en esta población.	
Embarazo	Evitarlo si existe otra alternativa.	
Lactancia	Evitarlo.	
Dosis Adultos	IV, 70 mg 1ª dosis, luego 50 mg/d (70 mg/d si pesa >80 kg), perfundir las dosis en 60 min.	
Dosis Niños	IV, <3 meses de edad, 25 mg/m ² /d, una dosis. > 3 meses 70 mg/m ² , luego 50 mg/m ² /d, una dosis, sin sobrepasar la dosis del adulto.	
ANIDULAFUNGINA		
A	Solo IV.	
D	Amplio, aunque disminuye en SNC.	
M	Degradación química espontánea.	
E	Renal (<1%); Fecal (>90% metabolitos inactivos).	
Ajuste	Insuficiencia renal: sin cambios. En HD: no dializa. Insuficiencia hepática: sin cambios, no requiere ajuste de dosis.	
Embarazo	Evitarlo si existe otra alternativa.	
Lactancia	Evitarlo.	
Dosis Adultos	IV, 200 mg 1ª dosis, (en 3h), luego 100 mg/d (en 1,5h).	
Dosis Niños	IV, 3 mg/Kg 1ª dosis, luego de 1,5 mg/kg/d.	
MICAFUNGINA		
A	Solo IV.	
D	Amplio, aunque disminuye en SNC.	
M	Hepático (vía catecol-O-metiltransferasa). CYP3A <i>in vitro</i> .	
E	Renal [30-30% (<1% sin modificar)]; Fecal (70% como metabolitos).	
Ajuste	Insuficiencia renal: Sin cambios. En HD: no dializa. Insuficiencia hepática: Child-Pugh A y B: sin cambios, no requiere ajuste de dosis, Child-Pugh C: no hay datos.	
Embarazo	Evitarlo si existe otra alternativa.	
Lactancia	Evitarlo.	
Dosis Adultos	IV, 100-150 mg/d (en perfusión durante 1 h).	
Dosis Niños	Recién nacido: 4 a 10 mg/kg/d en una dosis. > 4 meses (<40 kg): 2-4 mg/kg/d en una dosis. > 40 kg: 100 mg/d.	



POLIENOS	Mecanismo de acción: Alteración de las propiedades de barrera de la membrana celular y efectos sobre vías de oxidación intracelulares	ANFOTERICINA B	A
			<p>No se absorbe VO. Penetra poco en SNC. Degradación en tejidos. Renal (<10% no modificado); Biliar (15%) Ajuste Insuficiencia hepática: sin cambios, no requiere ajuste de dosis. En HD o DPCA, diálisis <5%. Insuficiencia renal: sin cambios, no requiere ajuste de dosis. Puede emplearse en casos de necesidad estricta. Contraindicado Formulaciones Dosis Adultos Dosis Niños A D M E</p>
		FLUCONAZOL	<p>Renal [70-80% (filtrado glomerular y reabsorción tubular)]. Insuficiencia renal: FG > 50: 100-400 mg/kg/d; FG 10-50: 50% de dosis. En HD, diálisis 50%: 100-400 mg/kg/d (post-HD); En DPCA: 50-200 mg/kg/d; En TRRC: 200-400 mg/kg/d Insuficiencia hepática: Child-Pugh A: no requiere ajuste de dosis. Child-Pugh B, Child-Pugh C: utilizar como última opción, control de función hepática y valorar ajuste de la posología. Evitarlo si existe otra alternativa. Puede emplearse. Dosis Adultos Dosis Niños A D M E</p>
AZOLES	1 α -demetilasa.	ITRACONAZOL	<p>VO. 50-800 mg/d; IV. 50-800 mg/d Requiere dosis de carga en choque/sepsis severa: 800 mg (1.2 mg/kg). > 1 año, 3-12 mg/kg/d; neonatos 6-12 mg/kg/d. IV, y VO. A D M E</p>
			<p>Baja. No penetra SNC Hepático extenso a través del CYP3A4, CYP3A5, metabolito hidróxi-itraconazol (actividad similar al flucanazol). Renal (<1% inmodificado, 40% metabolitos); Biliar (55% metabolitos). Insuficiencia renal: la formulación IV, contiene ciclodextrina que se acumula en insuficiencia renal (no +2 semanas), FG > 10: sin cambios (la preparación IV, no debe emplearse si FG < 30, usar preparación oral, 50-100 mg/d), FG < 10: 50% de preparación VO. En HD: diálisis <5%, 100 mg/12-24h de presentación VO; En DPCA, diálisis <5%, 100 mg/12-24h de presentación VO.; En TRRC: 100-200 mg/12-24h de presentación VO. Insuficiencia hepática: existen pocos datos disponibles del uso VO. Tener precaución en su administración, y monitorizar en los pacientes con toxicidad hepática. En pacientes con aumento de las enzimas hepáticas o enfermedad hepática activa, o en los que hayan experimentado toxicidad hepática con otros medicamentos, no administrar a menos que los beneficios esperados sean superiores al riesgo de lesión hepática. Evitarlo si existe otra alternativa. Evitarlo. Dosis Adultos Dosis Niños</p>
	Mecanismo de acción: Inhibición de la síntesis de ergosterol interactuar con la		<p>VO. 200 mg/8h, 3 d, luego 200 mg/12h (biodisponibilidad del 55%). IV. 200 mg/12h, 2-3 d, luego 200 mg/d. No se recomienda la administración en forma de cápsulas porque la absorción es escasa y muy irregular. > 5 años, 2.5 mg/kg/12h.</p>

AZOLES	
Mecanismo de acción: Inhibición de la síntesis de ergosterol al interactuar con la 1 α -demetilasa.	
VORICONAZOL	
A	IV, y VO, (alta).
D	Muy amplia. Alta penetración en SNC.
M	Hepático. Sin inhibidores del P-450. IV: CYP2C19; CYP 3A4; CYP 2C9; VO: CYP 3A4
E	Renal (85% metabolitos inactivos; 2% inmodificado). Fecal (20% meta bolillos inactivos).
Ajuste	In insuficiencia renal: por VO, sin cambios. Por IV, puede acumularse el diltuyente (clodextrina); FG > 50: 4 mg/kg/12h; FG 10-50: No usar la presentación IV; FG < 50 (acúmulo de clodextrina con la preparación IV), usar preparación VO; 200mg/12h; FG <10: usar preparación VO; 200 mg/12h. En HD: no dializa, usar la preparación VO; 200 mg/12h; DPCHA: no dializa, usar la preparación VO; 200 mg/12h; TRRC: usar preparación VO; 200mg/12h; FG <10: usar preparación VO; 200 mg/12h. In insuficiencia hepática: IV: Child-Pugh A y B: 6 mg/kg/12h por 2 dosis, luego 2 mg/kg/12h (reducción de 50% de dosis). VO: Child-Pugh A y B: 400 mg/kg/12h por 2 dosis (> 40 kg de peso), luego 100 mg/kg/12h (reducción de 50% de dosis). Child-Pugh C: evitarlo, no hay estudios disponibles en esta población.
Embarazo	Evitarlo si existe otra alternativa.
Lactancia	Evitarlo.
Dosis Adultos	IV: 6 mg/kg/12h 1 $^{\circ}$ dosis, luego 4 mg/kg/12h. VO: > 40 kg, 400 mg/12h 1 $^{\circ}$ dosis, luego 200 mg/12h; < 40 kg, 200 mg/12h 1 $^{\circ}$ dosis, luego de 100 mg/12h.
Dosis Niños	Bioidoportividad del 95%, la administración con la comida la disminuye en un 20-30% (a administrar en ayunas). IV: 2-12 años o 12-14 años y peso < 50 kg, 9 mg/kg/12h, 1 $^{\circ}$ dosis, luego 8 mg/kg/12h. VO: 9 mg/kg/12h (dosis máxima 350 mg/12h). Niño > 12 años y peso \geq 50 kg > 15 años, igual que en el adulto
POSACONAZOL	
A	IV, y VO.
D	Amplia.
M	Hepático (glucocojugación); Metabolismos inactivos. CYP3A4.
E	Renal (14% metabolitos inactivos); Fecal (7%, 66% inmodificado).
Ajuste	In insuficiencia renal: FG > 50: 300 mg/d; FG 10-50: 300 mg/d; FG <10: 300 mg/d. En HD: no dializa, 300 mg/d; En DPCHA: 300 mg/d; En TRRC: 300 mg/d. In insuficiencia hepática: sin cambios, no requiere ajuste de dosis.
Embarazo	Evitarlo si existe otra alternativa.
Lactancia	Contraindicado.
Dosis Adultos	VO: suspensión (40 mg / ml): 400 mg/12h, con comidas (si no se toman comidas, 200mg/6h). VO: 200 mg/8h (con alimentos), para profilaxis. Tabletas de liberación retardada (100 mg): 300 mg/12h 1 $^{\circ}$ dosis, luego 300 mg/d, para profilaxis. Por IV: 300 mg/12h 1 $^{\circ}$ dosis, luego 300mg/d (profilaxis), toma de 7-10 d para lograr una estabilidad. Toma 7-10 d para alcanzar el estado estable. Sin formulación IV.
Dosis Niños	La administración con comida (preferentemente grasas) aumenta significativamente la absorción. En cambio, el aumento del pH gástrico (antácidos, antagonistas H $_2$ inhibidores de la bomba de protones) y la mucostasis grado I-II la disminuyen. No hay datos.
ISAVCONAZOL	
A	IV, y VO.
D	Amplio, aunque disminuye en SNC.
M	Hepático. CYP 3A4. CYP3A4 - CYP3A5.
E	<1% orina. Productos de degradación enorina.
Ajuste	In insuficiencia renal: sin cambios. IV: FG > 50: 200 mg/d; FG 10-50: 200 mg/d; FG <10: 200 mg/d. En HD: 200 mg/d; En DPCHA: 200 mg/d; En TRRC: 200 mg/d. In insuficiencia hepática: No requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (Child-Pugh A y B). No hay experiencia en insuficiencia hepática severa (Child-Pugh C).
Embarazo	Teratogénico.
Lactancia	Contraindicado.
Dosis Adultos	IV y VO: 200 mg/8h; primeras 48h (6 dosis) luego 200 mg/d, iniciado 0-12-24, luego de dosis de carga.
Dosis Niños	No hay datos.



5-FLUCITOSINA	
Mecanismo de acción: Inhibición de la síntesis de ácidos nucleicos.	
A	IV, y VO.
D	Alta penetración en SNC.
M	Muy escaso. En el tubo digestivo, por acción de la flora intestinal, una pequeña fracción se convierte en 5-fluoracilo, que probablemente es responsable de la mielotoxicidad (con un nivel plasmático de 5-flucitosina > 100 mg/L, el nivel de 5-fluoracilo es > 1 mg/L)
E	Renal, 85-90% (FG) inmodificada, concentración urinaria (pico) > 1g/L; fecal, 10% inmodificada.
Ajuste	Insuficiencia renal: FG > 50-90: 25 mg/kg/6h; FG 10-50: 25mg/kg/12h; FG < 10: 25mg/kg/24h. HD: 25mg/kg/d, el día de la diálisis administrar la dosis posterior a diálisis; DPCA 0,5-1 gr/d; TRRC 25 mg/kg/12h.
	Insuficiencia hepática: sin cambios.
Embarazo	Evitarlo si existe otra alternativa.
Lactancia	Contraindicada.
Dosis Adultos	VO. o IV. 25 mg/6h (biodesponibilidad del 80%). Por vía IV. Administrar en 20-40 min
Dosis Niños	50-100 mg/kg/d VO. en 4 dosis.

A: Administración; D: Distribución; M: Metabolismo; E: Excreción; AmB-D: Anfotericina B deocolato; AmB-L: Anfotericina B liposomal; AmB-CL: Anfotericina B complejo lipídico; FG: Filtración glomerular; IV.: Vía intravenosa; VO.: Vía oral; d: Día/días; h: Hora/horas; g: Gramos; mg: Miligramos; kg: Kilogramos; HD: Hemodiálisis; DPCA: Diálisis peritoneal continua ambulatoria ; TRRC: Terapia de reemplazo renal continua; SNC: Sistema nervioso central. Adaptado de: Mensa-Pueyo J, et al. Barcelona, España; 2016; Gilbert D, et al. USA: Antimicrobial Therapy, INC, 2017; Ruiz-Camps I et al. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2009;27(6):353-62; Bellmann R, Smuszkiwicz P. Infection. 2017;45(6):737-79; Cuenca-Estrella M. Rev Esp Quim. 2010;23(4):169-76; Lewis RE. Mayo Clin Proc. 2011;86(8):805-17; Nett JE, Andes DR. Infect Dis Clin North Am. 2016 Mar.;30(1):51-83.

Tabla 6. Características físicas de las preparaciones de Anfotericina B.

Propiedades	Formulaciones de Anfotericina B		
	AmB-d	AmB-L	AmB-CL
Composición	-	HSPC : colesterol : DSPG 10:5:4	DMPC : DMPG 7:3
Estructura	Micelas	Liposomas esféricas unilamelares	Cintas
Proporción del lípido	NA	1:9	1:3
Tamaño (nm)	0.035	80	1,600-11,000

Los datos derivados predominantemente de los insertos. AmB-d: Anfotericina B deoxicolato; AmB-L: Anfotericina B liposomal; AmB-CL: Anfotericina B complejo lipídico; DMPC: Dimiristoilfosfatidilcolina; DMPG: Dimiristoil fosfatidilglicerol; DSPG: Diestearoilo fosfatidilglicerol; HSPC:Fosfatidilcolina de soja hidrogenada.

Adaptado de: Hamill RJ. Drugs. 2013. 73:919–934.

Tabla 7. Niveles tisulares ($\mu\text{g/g}$) de las diferentes formulaciones de anfotericina B.

Órgano	AmB-d	AmB-L	AmB-CL
Hígado	93.2	175.7	196.0
Bazo	59.3	201.5	290.0
Pulmón	12.9	16.8	222.0
Riñón	18.9	22.8	6.9
Cerebro	-	0.56	1.6

AmB-d: Anfotericina B deoxicolato; AmB-L: Anfotericina B liposomal; AmB-CL: Anfotericina B complejo lipídico.

Adaptado de: Hamill RJ. Drugs. 2013. 73:919–934.



Tabla 8. Interacciones medicamentosas de los azoles

Fármacos	Fluconazol	Itraconazol	Voriconazol ^a	Posaconazol ^a
Ciclosporina	++	++	+++	++
Sirolimus	++	++	+++	++
Tacrolimus	++	++	+++	++
Bloqueadores de los canales de calcio	++	++	++	++
Busulfan	Ninguno	++	++	++
Alcaloides de Vinca		++	++	++
Midazolam	↑ Fluconazol	++	++	++
Simvastatina	+	++++	+++	+++
Rifampicina	↓ Fluconazol	↓ ↓ Itraconazol	↓ ↓ ↓ Voriconazol	↓ Posaconazol
Fenitoína	+++ ↓ ↓ Fluconazol	+++ ↓ ↓ Itraconazol	+++ ↓ ↓ Voriconazol	+++ ↓ Posaconazol
Omeprazol	Ninguno	↓ ↓ Itraconazol	↑ Voriconazol	↓ Posaconazol

^aEl tratamiento con voriconazol y / o posaconazol más sirolimus, e itraconazol, voriconazol y/o tratamiento con posaconazol más el embarazo pueden presentar importantes contraindicaciones. +: Efectos leves; ++: Efectos moderados; +++: Efectos altos; ++++: Efectos muy altos; ↓: Disminución de la concentración plasmática; ↑: Aumento de las concentraciones plasmáticas.

Adaptado de: Lass-Flörl C. Drugs. 2011 Dec 24;71(18):2405-19.

Tabla 9. Recomendaciones monitorización niveles plasmáticos de los azoles.

Antifúngico	Indicaciones	Tiempo monitorización tras inicio de la terapia (días)	CC plasmática en el valle orientativa para eficacia	CC plasmática en el valle orientativa para toxicidad
Itraconazol	<ul style="list-style-type: none"> Falta de respuesta Alteraciones gastrointestinales Comedicaciones (in ductores del Citocromo P450) Administración simultánea de antiácidos. 	<ul style="list-style-type: none"> 4-7 días 2-4 horas después de la administración del fármaco (Documentación de la absorción cuando se administran formulaciones orales de Itraconazol) 	<ul style="list-style-type: none"> Si es para profilaxis: Recomendadas CC > de 0,5 mg/L Para tratamiento: CC entre 1 y 2 mg/L. En caso de histoplasmosis: se recomiendan CC > de 1 mg/L. 	<ul style="list-style-type: none"> No hay datos que definan una concentración valle orientativa para toxicidad
Voriconazol	<ul style="list-style-type: none"> Falta de respuesta a la terapia. Interacciones con fármacos coadministrados simultáneamente. Cambio de administración de vía oral a vía IV o viceversa. Insuficiencia hepática. Administración en pacientes en edad pediátrica 	<ul style="list-style-type: none"> El estado estacionario se alcanza a los 5-7 días de tratamiento Pudiendo reducirse a 3-4 con la administración de una dosis de carga. 	<ul style="list-style-type: none"> Tratamiento CC> de 1 mg/L. Con la aparición de los primeros ensayos prospectivos podría reevaluarse este nivel y quedar establecido > 1,5-2 mg/L. 	<ul style="list-style-type: none"> CC< de 6 mg/L. Con la aparición de los primeros ensayos prospectivos podría reevaluarse este nivel y quedar establecido < 4,5-5,5 mg/L.
Posaconazol	<ul style="list-style-type: none"> Falta de respuesta. Comedicaciones, incluyendo antagonistas H2 e inhibidores de la bomba de protones. Mucositis y otro tipo de alteraciones gastrointestinales 	<ul style="list-style-type: none"> El estado estacionario tarda en alcanzarse de 7-10 días. 	<ul style="list-style-type: none"> Tanto en profilaxis como en tratamiento, niveles > de 0,7 mg/L. En EFI refractaria con respuesta deficiente se recomiendan niveles > 1,3 mg/L. 	<ul style="list-style-type: none"> No hay datos que definan una concentración valle orientativa para toxicidad

Adaptado de: Cendejas-Bueno E. et al. Rev Esp Quimioter 2014;27(1): 01-16.



Tabla 10. Resumen de interacciones fármaco-fármaco para los fármacos antifúngicos sistémicos.

<ul style="list-style-type: none">● La anfotericina B tiene pocas interacciones farmacológicas significativas. Las principales preocupaciones surgen con los medicamentos con un potencial de nefrotoxicidad aditiva.
<ul style="list-style-type: none">● La absorción de 2 formulaciones de triazoles (las cápsulas orales de itraconazol y la solución oral de posaconazol) se ve afectada por la acidez gástrica. Deben evitarse los medicamentos que alteran el pH gástrico, como los inhibidores de la bomba de protones y los bloqueadores de la histamina-2.
<ul style="list-style-type: none">● Los fármacos azólicos actúan como sustratos e inhibidores de las enzimas CYP450 (CYP3A4, CYP2C19, CYP 2C9) y las afinidades para cada enzima varían significativamente según el fármaco individual.
<ul style="list-style-type: none">● Dados los cientos de posibles interacciones fármaco-fármaco con los azoles, la lista de medicamentos de un paciente debe examinarse cuidadosamente al iniciar y suspender el tratamiento con azoles.
<ul style="list-style-type: none">● Algunas de las interacciones medicamentosas comunes para los azoles incluyen antiarrítmicos, antipsicóticos, inmunosupresores, medicamentos para la migraña, antibióticos, anticoagulantes, antihipertensivos, antiepilépticos, antirretrovirales, quimioterapéuticos, antihipertensivos, agentes lipídicos, narcóticos, sedantes, terapias hormonales y medicamentos para la diabetes.
<ul style="list-style-type: none">● Las equinocandinas tienen relativamente pocas interacciones entre medicamentos. Un aspecto único de la caspofungina es que utiliza el transportador OATP-1B1 y puede interactuar con inmunosupresores, antiepilépticos, antirretrovirales y rifampicina.

Adaptado de: Nett JE, Andes DR. Infect Dis Clin North Am. 2016 Mar;30(1):51-83.



Compuesto Antifúngico	Mecanismo de Acción	Indicación	Comentarios
AR-12	Vía metabólicas: inhibidor del metabolismo del acetato	<i>Cryptococcus neoformans</i> <i>Candida albicans</i>	En fase preclínica. En desarrollo preclínico como un antifúngico disponible por vía oral para el tratamiento de la criptococosis.
BHBM	Membrana celular como diana antifúngica: Inhibidor de los lípidos asociados a la membrana	<i>Cryptococcus neoformans</i> <i>Cryptococcus gattii</i> <i>Candida glabrata</i> <i>Blastomyces dermatitidis</i> <i>Histoplasma capsulatum</i> <i>Pneumocystis jirovecii</i>	En fase preclínica. Estudios en modelos animales.
CD101 (Biafungina)	Membrana celular como diana antifúngica: Inhibidor de la síntesis de la pared celular Segunda generación de equinocandinas	Candidemia <i>Aspergillus</i> spp. Actividad <i>in vitro</i> similar a las equinocandinas (<i>Candida</i> spp. y <i>Aspergillus</i> spp.). Activo contra cepas resistentes a las equinocandinas y azoles	En fase 1 ensayos clínicos. En fase 2 ensayos clínicos, para el tratamiento de pacientes con candidemia y candidiasis invasora, y profilaxis en pacientes con trasplante de progenitores hematopoyéticos.
VT-1129	Vías metabólicas: inhibidor de enzimas del citocromo P450	Meningitis criptocócica <i>Candida</i> spp.	En fase 1 ensayos clínicos, para el tratamiento de la meningitis criptocócica.
VT-1598	Vías metabólicas: inhibidor de enzimas del citocromo P450	Coccidioidomicosis	En fase preclínica, para el tratamiento de la coccidioidomicosis



Tabla 11. Nuevos fármacos antifúngicos en desarrollo.

Compuesto Antifúngico	Mecanismo de Acción	Indicación	Comentarios
F901318 (Olorofim)	Vías metabólicas: Inhibidor de la biosíntesis de pirimidina DHODH (dihidroorotato deshidrogenasa)	<i>Aspergillus</i> spp. <i>Aspergillus</i> spp. (incluyendo <i>A. fumigatus</i> resistentes a los azoles y especies cripticas)	En fase 1 ensayos clínicos, evaluación de la seguridad de la formulación intravenosa En fase 2 ensayos clínicos. En fase 3 ensayos clínicos de salvamento de etiqueta abierta (infecciones por <i>Aspergillus</i> resistente a los azoles, <i>Scedosporium</i> spp./ <i>Lomentospora</i>).
Ilicicolin H	Objetivo antifúngico: las mitocondrias	<i>Candida</i> spp. <i>Aspergillus fumigatus</i> <i>Cryptococcus neoformans</i>	Molécula prometedor para futuros análogos estructurales con el potencial de una mayor especificidad y potencia contra los procesos mitocondriales.
Nikkomycin Z	Inhibidor de la síntesis de la pared celular	Coccidioidomicosis	En fase 1 ensayos clínicos. En fase 2 ensayos clínicos. Para el tratamiento de la coccidioidomicosis.
Sampangine	Vías metabólicas: Inhibidor específico de la biosíntesis del heme	<i>Cryptococcus neoformans</i> <i>Candida albicans</i> <i>Candida glabrata</i> <i>Candida krusei</i> <i>Aspergillus fumigatus</i>	En fase preclínica. Estudios in vitro.
SCY-078 (Ibexafungerp)	Inhibidores de la síntesis de la pared celular	Candidiasis Invasora <i>Aspergillus</i> spp.	En fase 2, ensayos clínicos, en su formulación oral para el tratamiento de la candidiasis invasora, la formulación intravenosa se encuentra en el desarrollo clínico de fase 1.

Compuesto Antifúngico	Mecanismo de Acción	Indicación	Comentarios
Sertralina	Redirección de fármacos existentes	<i>Cryptococcus</i> spp.	Actualmente en ensayos clínicos de fase 3, como un agente complementario para el tratamiento de la meningitis criptocócica asociado al VIH.
T-2307	Objetivo antifúngico: las mitocondrias	<i>Candida</i> spp. <i>Cryptococcus neoformans</i> <i>Aspergillus</i> spp. <i>Fusarium solani</i> <i>Mucor racemosus</i>	Estudios en modelos animales.
Tamoxifen	Redirección de fármacos existentes	<i>Cryptococcus neoformans</i> <i>Candida albicans</i> <i>Candida glabrata</i>	La modificación y optimización de estos fármacos puede ser una vía prometedora para el tratamiento antifúngico.
VL-2397	Mecanismo de inhibición de las células fúngicas aún no se ha determinado	<i>Aspergillus invasora</i> <i>Candida glabrata</i> <i>Candida kefyr</i> <i>Cryptococcus neoformans</i>	En fase 1 ensayos clínicos. En fase 2 ensayos clínicos. Prometedor como un nuevo agente para la terapia combinada, especialmente contra <i>Aspergillus</i> spp.
VT-1129	Vías metabólicas: inhibidor de enzimas del citocromo P450	Meningitis criptocócica <i>Candida</i> spp.	En fase 1 ensayos clínicos, para el tratamiento de la meningitis criptocócica.
VT-1598	Vías metabólicas: inhibidor de enzimas del citocromo P450	Coccidioidomycosis	En fase preclínica, para el tratamiento de la coccidioidomycosis

Adaptado de: Planalto KM, Alspaugh JA, J Fungj (Basel). 2016 Oct 2;2(4): pii: E26; McCarthy MW et al. J Infect Dis. 2017 Aug 15;216(suppl_3):S474-S483; Oliver JD et al. Proc Natl Acad Sci U S A. 2016 Nov 8;113(45):12809-12814



Bibliografía

1. Gilbert D, Chambers H, Eliopoulos G, Chambers H, Saag M, Pavia A. The Sanford Guide. To Antimicrobial Therapy 2017. 47th Edition. USA: Antimicrobial Therapy, INC; 2017.
2. Mensa-Pueyo J, Gatell-Artigas J, García-Sánchez JE. Guía De Terapéutica Antimicrobiana. Barcelona, España: Antares; 2016.
3. Lewis RE. Current concepts in antifungal pharmacology. *Mayo Clin Proc.* 2011;86(8):805–17.
4. Nett JE, Andes DR. Antifungal Agents: Spectrum of Activity, Pharmacology, and Clinical Indications. *Infect Dis Clin North Am.* 2016 Mar;30(1):51-83.
5. Ruiz-Camps I, Cuenca-Estrella M. Antifúngicos para uso sistémico. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2009;27(6):353–62.
6. Bellmann R, Smuszkiwicz P. Pharmacokinetics of antifungal drugs: practical implications for optimized treatment of patients. *Infection.* 2017;45(6):737–79.
7. Gonzalez JM, Rodriguez CA, Agudelo M, Zuluaga AF, Vesga O. Antifungal pharmacodynamics: Latin America's perspective. *Braz J Infect Dis.* 2017;21(1):79–87.
8. Rivas P, Pemán J, Córdoba J, Melhem M, editors. Aproximación clínico-diagnóstica de la enfermedad fúngica invasora. Bogotá: Pfizer SAS; 2014.
9. Cuenca-Estrella M. Antifúngicos en el tratamiento de las infecciones sistémicas: importancia del mecanismo de acción, espectro de actividad y resistencias. *Rev Esp Quim.* 2010;23(4):169–76.
10. Ashbee HR, Barnes RA, Johnson EM, Richardson MD, Gorton R, Hope WW. Therapeutic drug monitoring (TDM) of antifungal agents: guidelines from the British Society for Medical Mycology. *J Antimicrob Chemother.* 2014;69(5):1162–76.
11. Ayats J, Martín-Mazuelos E, Pemán J, Quindós G, Sánchez F, García-Rodríguez J, et al. Recomendaciones sobre el diagnóstico de la enfermedad fúngica invasora de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC). Actualización 2010. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2011;29(1):39.e1-39.e15.
12. Patterson TF, Thompson GR, Denning DW, Fishman JA, Hadley S, Herbrecht R, et al. Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Aspergillosis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2016 Aug 15;63(4):e1-e60.
13. Tortorano AM, Richardson M, Roilides E, van Diepeningen A, Caira M, Munoz P, Johnson E, et al. SCMD and ECMM joint guidelines on diagnosis and management of hyalohyphomycosis: *Fusarium* spp., *Scedosporium* spp. and others. *Clin Microbiol Infect.* 2014 Apr;20 Suppl 3:27-46.
14. Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, Clancy CJ, Marr KA, Ostrosky-Zeichner L, et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin*



- Infect Dis. 2016;62(4):e1-50.
15. Cornely OA, Arikian-Akdagli S, Dannaoui E, Groll AH, Lagrou K, Chakrabarti A, Lanternier F, et al. ESCMID and ECMM joint clinical guidelines for the diagnosis and management of mucormycosis 2013. *Clin Microbiol Infect.* 2014 Apr;20 Suppl 3:5-26.
 16. Nucci M, Thompson-Moya L, Guzmán-Blanco M, Tiraboschi IN, Cortes JA, Echevarría J, et al. Recomendaciones para el manejo de la candidemia en adultos en América Latina. *Rev Iberoam Micol.* 2013;30(3):179–88.
 17. Arendrup MC, Boekhout T, Akova M, Meis JF, Cornely OA, Lortholary O; European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases Fungal Infection Study Group; European Confederation of Medical Mycology. ESCMID and ECMM joint clinical guidelines for the diagnosis and management of rare invasive yeast infections. *Clin Microbiol Infect.* 2014 Apr;20 Suppl 3:76-98.
 18. Pianalto KM, Alspaugh JA. *New Horizons in Antifungal Therapy.* J Fungi (Basel). 2016 Oct 2;2(4).
 19. McCarthy MW, Kontoyiannis DP, Cornely OA, Perfect JR, Walsh TJ. Novel Agents and Drug Targets to Meet the Challenges of Resistant Fungi. *J Infect Dis.* 2017 Aug;15;216 (suppl_3):S474-S483.
 20. Sanglard D. Emerging Threats in Antifungal-Resistant Fungal Pathogens. *Front Med (Lausanne).* 2016 Mar 15;3:1





Capítulo 14

Profilaxis antifúngica en pacientes oncohematológicos y trasplantes de células hematopoyéticas

Ricardo Rabagliati

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

Fernando Riera

Sanatorio Allende, Hospital Córdoba, Universidad Nacional de Córdoba, Córdoba, Argentina

Introducción

La Enfermedad Fúngica Invasora (EFI) continúa siendo un desafío en el manejo de los pacientes inmunocomprometidos, especialmente aquellos con enfermedades oncohematológicas y trasplantes de precursores hematopoyéticos (TPH). Estas infecciones son de difícil diagnóstico y, a pesar del tratamiento antifúngico, causan una elevada mortalidad que puede llegar hasta el 75% al año de la infección.^{1,2}

El inicio temprano del tratamiento efectivo y la remisión de la enfermedad de base son claves en la evolución.

La profilaxis con antifúngicos es una medida preventiva importante, especialmente en pacientes con alto riesgo de desarrollar una EFI.³ En este capítulo nos referiremos a los pacientes oncohematológicos y receptores de TPH. Se entiende por profilaxis primaria la administración de antifúngicos a pacientes en riesgo de EFI que no presentan evidencias de infección al momento de inicio de la terapia antifúngica.

En cambio, la profilaxis secundaria corresponde al uso de antifúngicos en pacientes que han completado el tratamiento de una infección conocida, pero deben continuar la terapia por persistencia de las condiciones de riesgo de base.

Factores de riesgo

El conocimiento de los factores riesgo es el punto de partida para definir la



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

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

Beneficios	Riesgos
1. Disminuye la incidencia de EFI. 2. Mejora la sobrevida en pacientes en tratamiento de LMA.	<ul style="list-style-type: none"> • Disminución de la sensibilidad de los métodos diagnósticos por biomarcadores. • Resistencia a los antifúngicos. • Toxicidad. • Interacciones medicamentosas. • Costos. • Emergencia de infecciones fúngicas durante profilaxis (infecciones de quiebre)

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

Tabla 2: Grupos de Riesgo para Enfermedad Fúngica Invasora

Alto Riesgo (>10 % riesgo de EFI)	Neutrófilos $< 0,1 \times 10^9/l$ por > 3 semanas o $< 0,5 \times 10^9/l$ por más de 5 semanas. <ol style="list-style-type: none"> 1. TPH, alogeneico, no relacionado o de cordón. 2. Enfermedad Injerto vs Huésped (GVHD) 3. Uso de esteroides equivalentes a $> 1 \text{ mg/kg}$ prednisolona y neutrófilos $< 1 \times 10^9/L > 1$ semana. 4. Uso de esteroides equivalente a $> 2 \text{ mg/kg}$ prednisolona > 2 semanas 5. Altas dosis de citarabina. 6. Fludarabina utilizada en pacientes refractarios con LLC o linfomas de bajo grado. 7. Alemtuzumab, especialmente en tratamientos de pacientes refractarios con LLC o Linfomas. 8. Leucemia Mieloide Aguda. 9. Leucemia Linfoblástica Aguda.
Riesgo Intermedio (2-10% riesgo de EFI)	<ul style="list-style-type: none"> • Neutropenia $0.1-0.5 \times 10^9/L$ por 3-5 semanas. • Neutropenia $0.1-0.5 \times 10^9/L$ por < 3 semanas con linfopenia (linfocitos $< 0.5 \times 10^9/L$).
Riesgo Bajo ($< 2\%$ riesgo de EFI)	<ul style="list-style-type: none"> • TPH autólogo con sangre periférica. • Linfoma.

LLC: Leucemia Linfocítica Crónica

Tabla 3: Factores de Riesgo Individuales

1. Uso de Antibióticos previos.
2. Edad avanzada.
3. Catéter venoso central.
4. Sobrecarga de hierro.
5. Reactivación de infección por CMV.
6. Uso de Ganciclovir.
7. Infección respiratoria viral del tracto respiratorio inferior.
8. Exposición ambiental a hongos filamentosos.

Estrategias de Profilaxis con antifúngicos (Fig. 1)

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

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

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

1. *No uso de profilaxis.* La decisión de no realizar profilaxis es recomendable en hospitales con baja incidencia de EFI. En caso de evolución febril persistente de un paciente, sin foco por más de 3 a 7 días, se debería optar por el tratamiento antifúngico empírico. Esta modalidad empírica expone a tratamientos innecesarios a pacientes que tienen fiebre por otra causa. Otra opción es usar biomarcadores¹⁰ e imágenes (estrategia pre-emptive) para definir el inicio del uso de antifúngicos.
2. *Profilaxis con antifúngicos sin actividad sobre hongos filamentosos.* El uso de fluconazol, fármaco sin acción sobre hongos filamentosos, de bajo costo y bien tolerado, puede considerarse cuando la incidencia de infecciones fúngicas por hongos filamentosos es menor al 5%. Al utilizar esta estrategia, se debe contar con protocolos de búsqueda de infección por filamentosos mediante medición de biomarcadores y realización de imágenes pulmonares, a fin de diagnosticar oportunamente EFI por filamentosos. El riesgo existente es la emergencia de infecciones por levaduras resistentes a fluconazol.



3. Profilaxis con antifúngicos con actividad sobre hongos filamentosos.

El uso de profilaxis extendida sobre hongos filamentosos es recomendable cuando hay elevada incidencia de infecciones por hongos filamentosos. Si bien hay pocos datos para demostrarlo, parece ser de utilidad medir los niveles plasmáticos de antifúngico.^{9,10} Bajo profilaxis extendida, existe el riesgo de emergencia de EFI de quiebre, ante lo cual se deberá decidir si se inicia una terapia antifúngica empírica, o se procede a la realización de un estudio con biomarcadores e imágenes, teniendo en cuenta que esta modalidad disminuye la sensibilidad de los biomarcadores para el diagnóstico de aspergilosis.¹¹

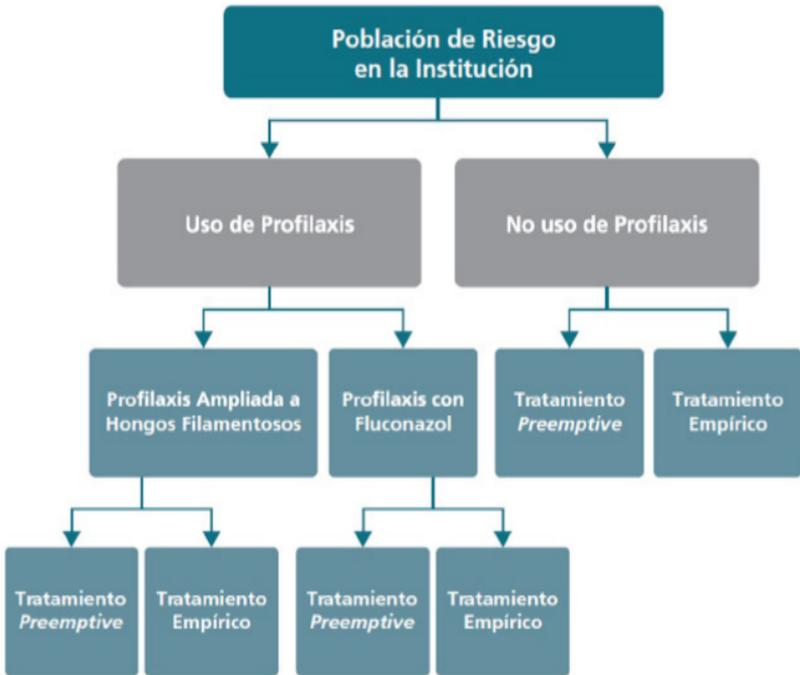


FIGURA 1

Tiempo de inicio y duración recomendada de la profilaxis primaria

El momento oportuno para el inicio de la profilaxis no está claramente establecido todavía. En algunos estudios en pacientes con TPH alogénico, la administración comienza junto con la quimioterapia pero, en ciertas situaciones,



para evitar las interacciones medicamentosas, se inicia cuando se realiza la infusión de las células.¹² La recomendación de finalización se relaciona con la disminución del riesgo:

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

Antifúngicos utilizados para profilaxis

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

1. Triazoles

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

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

b) *Voriconazol*. Tiene acción sobre levaduras y filamentosos aunque no incluye actividad sobre agentes de mucormicosis. Está disponible en formulación oral e intravenosa. En estudio doble ciego, analizando fluconazol en pacientes con TPH mieloablativo, no se registraron diferencias en la sobrevida a los 180 días.³⁰ En la rama de vorico-



nazol, la incidencia de infecciones fúngicas invasoras e infecciones por *Aspergillus* spp fue significativamente menor y requirió de menor utilización de tratamiento antifúngico empírico con voriconazol.⁷ Se requiere la medición de niveles plasmáticos para asegurar la administración correcta de dosis. También presenta riesgo de hepatotoxicidad, y costos elevados.

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

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

2. Polienos

Anfotericina B deoxicolato.

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

3. Equinocandinas

A pesar del buen perfil de seguridad de las equinocandinas en pacientes de alto riesgo, la limitación de su uso en profilaxis se debe a la menor actividad que tienen sobre hongos filamentosos. En estudios realizados, comparándolas



con fluconazol, no se encontraron diferencias.^{25,26,27,28} Por otra parte, un estudio cohorte que analizó 152 pacientes con LMA en tratamiento de inducción y remisión entre 2009 y 2011, observó que los pacientes que usaron equinocandinas para profilaxis presentaron EFI de quiebre con mayor frecuencia que los pacientes que realizaron profilaxis con voriconazol o posaconazol.²⁹

Estudios en la vida real

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

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

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

Conclusión y recomendaciones

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

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



Bibliografía

1. Kontoyiannis DP, Marr KA, Park BJ, Alexander BD, Anaissie EJ, Walsh TJ et al. Prospective surveillance for invasive fungal infections in hematopoietic stem cell transplant recipients, 2001–2006: overview of the Transplant-Associated Infection Surveillance Network (TRANSNET) Database. *Clin Infect Dis.* (2010). 50: 1091-100.
2. Richardson M, Lass-Flörl C. Changing epidemiology of systemic fungal infections. *Clin Microbiol Infect.* (2008). 14 Suppl 4: 5-24.
3. De Pauw BE, Donnelly JP. Prophylaxis and aspergillosis - has the principle been proven? *N Engl J Med.* (2007). 356: 409-11.
4. Prentice HG, Kibbler CC, Prentice AG. Towards a targeted, risk-based, anti-fungal strategy in neutropenic patients. *Br J Haematol.* (2000). 110: 273-84.
5. Pagano L, Akova M, Dimopoulos G, Herbrecht R, Drgona L, Blijlevens N. Risk assessment and prognostic factors for mould-related diseases in immunocompromised patients. *J Antimicrob Chemother.* (2011). (66 Suppl 1): i5-14.
6. McLintock LA, Jordanides NE, Allan EK, Copland M, Stewart K, Parker A et al. The use of a risk group stratification in the management of invasive fungal infection: a prospective validation. *Br J Haematol.* (2004). 124: 403-4.
7. Fleming S, Yannakou CK, Haeusler GM, Clark J, Grigg A, Heath CH, et al. Consensus guidelines for antifungal prophylaxis in haematological malignancy and haemopoietic stem cell transplantation, 2014. *Intern Med J.* (2014). 44: 1283-97.
8. Samir A, William H, Ja 'nos Sinko ', Kibbler C. Optimizing management of invasive mould diseases. *J Antimicrob Chemother.* (2011). (66 Suppl 1): i45–53.
9. Maertens J, Groll AH, Cordonnier C, et al. Treatment and timing in invasive mould disease. *J Antimicrob Chemother.* (2011). (66 Suppl 1): i37-43.
10. Marr KA, Balajee SA, McLaughlin L, et al. Detection of galactomannan antigenemia by enzyme immunoassay for the diagnosis of invasive aspergillosis: variables that affect performance. *J Infect Dis.* (2004). 190: 641-9.
11. Marr KA, Laverdiere M, Gujel A et al. Antifungal therapy decreases sensitivity of the *Aspergillus* galactomannan enzyme immunoassay. *Clin Infect Dis.* (2005). 40: 1762-9.
12. Ananda-Rajah MR, Grigg A, Downey MT, Bajel A, Spelman T, Cheng Am, et al. Comparative clinical effectiveness of prophylactic voriconazole/posaconazole to fluconazole/itraconazole in patients with acute myeloid leukemia/myelodysplastic syndrome undergoing cytotoxic chemotherapy over a 12-year period. *Haematologica.* (2012). 97: 459-63.
13. Cornely OA, Maertens J, Winston DJ, Perfect J, Ullmann AJ, Walsh TJ et al. Posaconazole vs. fluconazole or itraconazole prophylaxis in patients with



- neutropenia. *N Engl J Med.* (2007). 356: 348-59.
14. Ullmann A, Lipton J, Vesole D, Chandrasekar P, Langston A, Tarantolo S et al. Posaconazole or fluconazole for prophylaxis in severe graft-versus-host disease. *N Engl J Med.* (2007). 25: 335-47.
 15. Dolton MJ, Ray JE, Chen SC, Ng K, Pont L, McLachlan AJ. Multicenter study of posaconazole therapeutic drug monitoring: exposure-response relationship and factors affecting concentration. *Antimicrob Agents Chemother.* (2012). 56: 5503-10.

