

El rol de los azoles en el tratamiento de micosis invasivas. Segunda parte

Revisión de las Guías de Enfermedades Infecciosas de América. Guías de Tratamiento de la Sociedad de Enfermedades Infecciosas de América.

Histoplasmosis

La histoplasmosis se refiere a la enfermedad causada por un hongo dimorfo: *Histoplasma capsulatum*, el cual es endémico en Mississippi y en el Valle del Río Ohio, Centro América, América del Sur, Sudeste de Asia y África así como el sureste de Europa, particularmente en regiones que se encuentran en el Mediterráneo.

La infección ocurre posterior a la inhalación de *H. capsulatum* y liberándose de la conidia en el pulmón. La mayoría de los pacientes infectados por este germen no desarrolla enfermedad sintomática o tienen síntomas moderados de involucro pulmonar. Generalmente la histoplasmosis se manifiesta como enfermedad sintomática en individuos infectados con respuesta inmune alterada o de forma menos frecuente en individuos inmunocomprometidos expuestos a un gran inóculo.

La presentación clínica más frecuente es neumonía o histoplasmosis aguda pulmonar la cual puede presentarse como una histoplasmosis crónica cavitaria. Las complicaciones son pericarditis, síndromes reumatológicos, linfadenitis mediastinal, granuloma mediastinal, fibrosis mediastinal, broncolitiasis, histoplasmosas y nódulos pulmonares o lesiones nodulares. Algunos pacientes desarrollan la forma progresiva crónica o rápidamente progresiva, seguida de enfermedad diseminada fatal. El involucro específico de algunos órganos es factible como al Sistema Nervioso Central (SNC), cardiovascular, gastrointestinal, adrenales u ocular. Muchos casos no requieren antifúngicos específicos u otro tratamiento y lo resuelven ellos mismos, sin embargo,

otros requieren tratamiento con antiinflamatorios y antifúngicos.

Las guías en el 2007 recomendaron en enfermedad de leve a moderada el uso de itraconazol (200 mg, 4 veces al día por 3 días y, posteriormente, 200 mg diarios de 6-12 semanas para pacientes con síntomas por más de un mes. Para pacientes con histoplasmosis pulmonar severa, las guías recomiendan como tratamiento de primera línea anfotericina de formulación lipídica por 1-2 semanas seguida de itraconazol (200 mg 3 veces al día por 3 días, posteriormente, 200 mg dos veces al día por un total de 12 semanas). La anfotericina B tradicional es una opción. A la terapia antifúngica deberá agregarse metilprednisolona durante 1-2 semanas de tratamiento en pacientes con enfermedad grave o los que desarrollen complicaciones pulmonares. Para los pacientes con enfermedad cavitaria pulmonar crónica, las guías recomiendan itraconazol (200 mg tres veces al día por 3 días, y posteriormente 200 mg diarios o dos veces al día) por al menos un año, aunque algunos médicos prefieren usar itraconazol de 18 a 24 meses para reducir el riesgo de recaída.

En los pacientes con complicaciones (histoplasmosas, broncolitiasis, fibrosis mediastinal) no se recomienda el uso de antifúngico o algún otro tratamiento farmacológico, aunque el itraconazol se recomienda (200 mg cada 12 horas) cuando se encuentran hallazgos clínicos que no se diferencian entre fibrosis mediastinal de granuloma mediastinal. El tratamiento es generalmente innecesario para linfadenitis mediastinal o granuloma mediastinal. Los casos sintomáticos de granuloma se tratan con

itraconazol (200 mg tres veces al día por 3 días, posteriormente, 200 mg dos veces al día de 6 a 12 semanas). Las guías recomiendan 1-2 semanas de terapia con prednisona para pacientes con casos severos de linfadenitis mediastinal y obstrucción o compresión de estructuras contiguas. Itraconazol se recomienda para pacientes con linfadenitis mediastinal y terapia con esteroides o con síntomas persistentes por más de un mes.

La terapia antiinflamatoria no esteroidea se recomienda para pacientes con histoplasmosis pulmonar complicada con datos moderados de pericarditis o síndromes reumatológicos. Cuando las complicaciones son severas las guías recomiendan 1-2 semanas de tratamiento con prednisona junto con itraconazol (200 mg tres veces al día por 3 días, posteriormente 200 mg al día o dos veces al día de 6-12 semanas).

En caso de histoplasmosis progresiva diseminada. Se sugieren dos semanas de tratamiento con anfotericina B liposomal para pacientes con enfermedad moderada, severa, severa progresiva o diseminada, seguido de itraconazol oral (200 mg tres veces al día por 3 días, posteriormente 200 mg dos veces al día por un total de 12 meses por lo menos).

Para enfermedad de leve a moderada las guías de 2007 recomiendan itraconazol (200 mg tres veces al día, posteriormente 200 mg dos veces al día por al menos 1 año).

El tratamiento de por vida con itraconazol (200 mg diarios) se recomienda en pacientes inmunocomprometidos cuya inmunosupresión no puede remitir.

La histoplasmosis en el sistema nervioso central. Como recomendación de tratamiento para este grupo de pacientes de 4-6 semanas de anfotericina B liposomal seguida de itraconazol (200 mg dos veces al día o tres veces al día) por al menos 12 meses y hasta la resolución de las anormalidades en el sistema nervioso central.

Tratamiento alternativo de itraconazol. El uso de voriconazol o posaconazol involucró a un grupo pequeño de pacientes así como algunos artículos con medidas inadecuadas de medicina basada en evidencias, por lo que las guías consideran a todos los

triazoles (fluconazol, ketoconazol, voriconazol y posaconazol) como un tratamiento de segunda línea para pacientes con intolerancia.

Coccidioidomicosis

La coccidioidomicosis es una micosis dimórfica endémica causada por la inhalación de esporas de *Coccidioides immitis* o *Coccidioides posadasii*. La mayoría de las coccidioidomicosis en Estados Unidos se reportan en Arizona o en la región sureste del Valle de San Joaquín. La mayoría de los pacientes infectados por las esporas son asintomáticos, los que presentan manifestaciones como neumonía aguda o subaguda, normalmente se autolimita y muy a menudo se confunde con una neumonía bacteriana.

Un pequeño grupo de pacientes inmunocomprometidos presentan una neumonía crónica progresiva o una enfermedad diseminada extrapulmonar.

En 2005, las guías de práctica clínica de la Sociedad de Enfermedades infecciosas de América sugirieron como tratamiento de elección para las diferentes manifestaciones clínicas de coccidioidomicosis los azoles o anfotericina B. Para los pacientes con neumonía no complicada mencionan que pueden autolimitarse y no requerir tratamiento, pero tendrán que apegarse a un seguimiento para asegurarse de que el paciente autolimite la infección.

En los pacientes con algún tipo de inmunosupresión, diabetes o una cardiopatía, deberá iniciarse el tratamiento de la siguiente forma: itraconazol 200-400 mg al día por un periodo de 3-6 meses. Se sugieren como tratamientos alternativos: fluconazol 400 mg o posaconazol 400 mg dos veces al día.

No está indicado el tratamiento antifúngico o resección quirúrgica en pacientes con nódulos solitarios o cavernas que estén asintomáticos.

Los pacientes con infiltrados neumónicos deberán iniciar tratamiento con alguna formulación de anfotericina B por algunas semanas. Después de la recuperación de los focos neumónicos, se podrá evaluar el cambio a tratamiento vía oral con altas dosis de un triazol, que puede alargarse hasta por un año de tratamiento. Los pacientes con inmunosupresión deberán de recibir profilaxis permanente.

El tratamiento para la enfermedad diseminada extrapulmonar sin involucro del sistema nervioso central deberá incluir altas dosis de un triazol como fluconazol (400 mg día hasta 2,000 mg al día) o itraconazol (400-800 mg al día). Como tratamiento alternativo están las diferentes formulaciones de anfotericina B.

Para los pacientes con infección del sistema nervioso central, se recomienda el uso de azoles indefinidamente y en caso de una mala respuesta deberá considerarse el uso por vía intratecal de anfotericina B que pueda en caso necesario continuarse con azoles.

Los nuevos triazoles y las equinocandinas están en estudio para el tratamiento de esta micosis y han mostrado resultados adecuados.

Blastomicosis

Es ocasionada por la inhalación de la conidia del hongo en su forma dimórfica: *B. dermatitidis*. Rara vez la infección es por la inoculación por la mordedura de un perro infectado. Se trata de un hongo endémico en ciertas regiones de Estados Unidos y Canadá. La blastomicosis se relaciona con una gran variedad de manifestaciones, de las más comunes son las pulmonares que se presentan desde una infección asintomática hasta una neumonía crónica y en raras ocasiones como una neumonía difusa que puede causar la muerte. La forma diseminada ocurre en pacientes inmunocomprometidos y tiene sus principales manifestaciones en piel, tracto genitourinario, estructuras osteoarticulares o sistema nervioso central.

Las guías recomiendan en pacientes con manifestaciones pulmonares leves el uso de tratamiento antifúngico para prevenir la diseminación (a pesar de que existen algunos pacientes en que la infección se autolimita). En los casos con manifestaciones agudas moderadas o graves deberán de indicarse tratamiento. Para enfermedad de leve a moderada

las guías recomiendan itraconazol oral 200 mg tres veces al día por tres días y posteriormente dos veces al día por 6-12 meses. Para la enfermedad grave o severa se sugiere el uso de anfotericina lipídica o deoxicolato por 1-2 semanas hasta la mejoría, continuando con itraconazol (200 mg tres veces al día por 3 días y posteriormente 200 mg dos veces al día por 6-12 meses).

En los pacientes con blastomicosis en sistema nervioso central se recomienda iniciar con un tratamiento con anfotericina B de 4-6 semanas seguido de un azol vía oral durante 12 meses por lo menos o hasta la resolución de las alteraciones en el SNC como: itraconazol 200 mg dos o tres veces al día; fluconazol 800 mg al día; voriconazol 200-400 mg al día.

Esporotricosis

Es una infección ocasionada por una conidia de un hongo dimórfico: *Sporothrix schenckii* que se localiza en regiones subtropicales y tropicales. La infección se adquiere al ingresar el hongo en la piel con traumatismo o por la mordedura o rasguños de gatos o armadillos contaminados.

Las manifestaciones pueden ser cutáneas localizadas, linfocutáneas o cuando se adquieren por inhalación serán de localización pulmonar.

El tratamiento sugerido por las guías para esporotricosis cutánea o linfocutánea: itraconazol 200 mg diarios vía oral por 2-4 semanas posteriores a la resolución de las manifestaciones cutáneas, lo cual generalmente ocurre en un lapso de 3-6 semanas.

Como tratamientos alternativos están fluconazol y terbinafina. Para pacientes con compromiso pulmonar que comprometan la vida, las guías recomiendan el uso de anfotericina B hasta que se controle la enfermedad para continuar con itraconazol hasta completar 12 meses.

Bibliografía

Peter G. Pappas. The role of azoles in the treatment of invasive mycoses: review of the Infectious Disease Society of America Guidelines. 2011. Current Opinion in Infectious Disease:24:S1-S13

Correspondencia

Dra. Virginia Díaz Jiménez

Insurgentes sur 3700-C Cuicuilco. Delegación Coyoacán, México 04530 D.F. Tel. (55) 10840-900 Ext.1377.

Correo electrónico: vdiazjimenez@yahoo.com