

El rol de los azoles en el tratamiento de la micosis invasiva: revisión de las guías de la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas. Primera parte

INTRODUCCIÓN

Las infecciones micóticas aumentaron en los hospitales por las estancias prolongadas, uso de antibióticos de amplio espectro, catéteres de permanencia prolongada y el aumento de la sobrevida de los pacientes inmunocomprometidos, motivos por los que el médico deberá tener claro el uso de los diferentes antimicóticos para las micosis invasivas.

CANDIDEMIAS

Las guías recomiendan el uso de fluconazol con una dosis de carga de 12 mg/kg/día, seguido de una dosis diaria de 6 mg/kg/día o una equinocandina para el tratamiento inicial de pacientes adultos no neutropénicos, con infección demostrada o sospecha de candidemia.

Se sugieren las equinocandinas para pacientes con infección de moderada a severa con exposición reciente a fluconazol (con un aumento del riesgo de infección con especies de *Candida* resistentes a fluconazol) con la opción de cambiar a fluconazol cuando el paciente se encuentre estable, se cuente con el aislamiento y reporte de sensibilidad a los triazoles.

La anfotericina B y sus formas lipídicas se recomiendan como tratamiento alternativo para los pacientes no neutropénicos con infección demostrada o probable candidemia, cuando existe intolerancia o disponibilidad limitada a otros antifúngicos.

Respecto a la infección documentada de especies de *Candida* como *C. glabrata* se prefiere el uso de equinocandinas; para *Candida parapsilosis*, fluconazol.

Para los pacientes adultos neutropénicos con candidemia demostrada, las guías recomiendan un tratamiento inicial

con una equinocandina o con una formulación lipídica de anfotericina. El fluconazol con una dosis de carga de 12 mg/kg, seguido de una dosis de 6 mg/kg/día deberá considerarse como una alternativa de tratamiento en pacientes con infección menos severa y que no hayan recibido triazoles. También puede utilizarse voriconazol cuando se requiera ampliar la cobertura a hongos sistémicos.

Las equinocandinas se prefieren en pacientes neutropénicos con candidemias por *Candida glabrata* y el fluconazol o anfotericina B lipídica en pacientes neutropénicos con candidemia por *C. parapsilosis*. En pacientes neutropénicos con candidemia por *C. krusei*, se recomiendan como primera línea de tratamiento: una equinocandina, anfotericina B lipídica o voriconazol.

Los triazoles tienen una excelente actividad en contra de *C. albicans*, *C. tropicales*, *C. parapsilosis* y *Candida lusitaniae*. La *C. krusei* es poco susceptible a fluconazol y no es susceptible a intraconazol pero es susceptible a los nuevos triazoles: voriconazol y posaconazol.

Pfaller y colaboradores estudiaron la resistencia *in vitro* de *Candida sp* a fluconazol de 1997 a 2007 con discos de acuerdo con el CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute). La resistencia de *Candida albicans* a fluconazol de 1997 a 2000 fue de 0.9%, de 2000 a 2004 de 1.4% y de 2005 a 2007 fue de 1.4%. La resistencia de *C. glabrata* a fluconazol durante los mismos períodos fueron: 19.2%, 15.9% y 15.4%. Se concluyó que no debe utilizarse en los casos de *Candida* no susceptibles. Respecto a *C. krusei*, el fluconazol no tiene actividad real contra este germe por lo que no debe usarse sin pruebas de susceptibilidad y se deberá evaluar el uso de los nuevos triazoles, voriconazol y posaconazol.

ASPERGILLUS

El tratamiento de primera elección para *Aspergillus* es el voriconazol en la mayor parte de las formas invasivas, que incluyen la infección pulmonar, invasión a senos paranasales, invasión traqueobronquial, aspergilosis invasiva necrosante e infección del sistema nervioso central. Las guías recomiendan una dosis de 6 mg/kg cada 12 horas el primer día, posteriormente 4 mg/kg cada 12 horas o 200 mg cada 12 horas por vía oral. Se pueden considerar otros antimicóticos como la anfotericina liposomal, anfotericina asociada con complejo lipídico o caspofungina en los pacientes refractarios al tratamiento o con intolerancia al tratamiento primario con voriconazol.

El voriconazol produce menores secuelas en los pacientes, ofrece una mayor respuesta al tratamiento, mejora la sobrevida y tiene menos efectos adversos al compararlo con el desoxicolato de anfotericina B.

La duración del tratamiento no está definida por completo pero los clínicos continúan con el tratamiento hasta la estabilización o resolución de los síntomas clínicos y radiológicos de la aspergilosis. Las guías recomiendan un mínimo de 6 a 12 semanas de tratamiento en la mayoría de los pacientes o hasta que se resuelva la lesión en los pacientes que reciben tratamiento inmunosupresor. La resección quirúrgica se sugiere en los pacientes con afectación crítica de vasos sanguíneos, pericardio o lesiones que causan hemoptisis o invasión de la pared torácica.

Los *Aspergillus* invasivos más frecuentes son: *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus flavus*, *Aspergillus niger* y *Aspergillus terreus*. El *Aspergillus terreus* es resistente a los polienos (anfotericina B). Los triazoles son el tratamiento de elección para los pacientes infectados por este hongo.

Posaconazol es el único antimicótico con uso profiláctico en Estados Unidos para los pacientes con alto riesgo para infección por *Aspergillus*, como los pacientes con inmunocompromiso severo por tiempo prolongado.

No se recomienda la combinación rutinaria de antifúngicos puesto que no existe información suficiente para sugerirla. Debe evaluarse su uso en casos refractarios al tratamiento inicial (equinocandinas más anfotericina B o voriconazol).

CRİPTOCOCOSIS

Es una infección grave ocasionada por *Cryptococcus neoformans* var *grubii* (serotipo A) y *C. neoformans* var *gatti* (serotipos B y C) o *C. neoformans* var *neoformans* (serotipo D).

El uso de quimioterapia y medicamentos inmunosupresores se relaciona con el aumento de criptococosis en los últimos 30 años.

Esta infección se manifiesta clínicamente como meningitis, meningoencefalitis, criptococomas en cerebro, cerebelo y médula espinal o como enfermedad pulmonar. Las publicaciones en la bibliografía internacional se enfocan en el uso óptimo de los diferentes antimicóticos (anfotericina B, fluconazol, y 5-fluocitosina).

Criptococosis pulmonar: En pacientes inmunocompetentes e inmunocomprometidos con enfermedad moderada y no complicada, el tratamiento de elección recomendado en las guías de 2010 es fluconazol a 400 mg/día por 6 a 12 meses. Se proponen como medicamentos alternativos: itraconazol (200 mg cada 12 horas por vía oral), voriconazol (200 mg cada 12 horas) o posaconazol (400 mg cada 12 horas).

Los casos de afectación pulmonar grave o diseminación al sistema nervioso central (SNC) se deberán tratar como criptococosis en sistema nervioso central. En los pacientes inmunocomprometidos se deberá realizar una punción lumbar para descartar afectación del sistema nervioso central, independientemente de si hay datos clínicos o de los resultados de la detección de antígeno. En caso de persistir con afectación pulmonar, deberá evaluarse la necesidad de una intervención quirúrgica.

Criptococosis en sistema nervioso central: Las guías de 2010 recomiendan el tratamiento en tres fases: inducción, consolidación y mantenimiento. En todos los grupos el tratamiento de inducción recomendado es anfotericina B y 5-fluocitosina con retiro de este último en pacientes con intolerancia al antimicótico. En todos los pacientes, la fase de inducción deberá continuar en la etapa de consolidación con la reducción en el esquema de fluconazol y continuar durante las fases de consolidación y mantenimiento.

Las recomendaciones para pacientes con criptococosis con afectación del sistema nervioso central son tratamiento de inducción con anfotericina B y 5-fluocitosina (dos semanas en pacientes infectados por VIH y trasplantados;

por más de cuatro semanas para pacientes sin VIH o no trasplantados. La fase de consolidación es la misma para ambos grupos (fluconazol 400 mg/día por 8 semanas) aunque las guías sugieren que las dosis pueden incrementarse hasta 800 mg/día para receptores de trasplante. La fase de mantenimiento, en general, es la misma para todos los pacientes: fluconazol 200 mg/día (aumentar a 400 mg/día en pacientes trasplantados) durante 6 a 12 meses para los pacientes trasplantados o sin infección por VIH. Los pacientes con VIH deberán de recibir tratamiento por lo menos durante 12 meses. Existen antimicóticos, sin aprobación hasta el momento, para tratamiento primario como voriconazol y posaconazol. Las equinocandinas no son efectivas para las diferentes especies de criptococos por lo que no deberán usarse.

BIBLIOGRAFÍA

Pappas PG. The role of azoles in the treatment of invasive mycoses: review of the Infectious Disease Society of America guidelines. *Current Opinion in Infectious Disease* 2011;24:S1-S13.

Correspondencia

Dra. Virginia Díaz Jiménez

Insurgentes sur 3700-C, colonia Cuiculco. Delegación Coyoacán, México 04530 D.F. Tel. (55) 1084 09 00 Ext. 1377. Correo electrónico: vdiazjimenez@yahoo.com